

О Т З Ы В

официального оппонента Белоглазкиной Елены Кимовны
на диссертационную работу Кутасевича Антона Викторовича
«Взаимодействие N-оксидов 2-незамещенных имидазолов с СН-кислотами и карбонильными соединениями» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия

N-Оксиды азолов и азолов, в частности, имидазолов являются важными классами органических соединений. Это обусловлено как широким спектром их биологической активности, так и возможностью функционализации N-оксидов реагентами различной химической природы. При этом в последнее время очень активно развивается направление органического синтеза, связанное с введением в синтетическую практику мультикомпонентных реакций, имеющих ряд преимуществ по сравнению с постадийными методами (быстрота синтеза, экологичность, атом-экономичность). Диссертационное исследование А.В. Кутасевича посвящено разработке новой трёхкомпонентной реакции N-оксидов 2-незамещенных имидазолов с СН-кислотами и альдегидами. Были изучены возможности и ограничения данной реакции, на ее основе создан эффективный подход к C-N функционализации имидазольного цикла, а также проведено первичное биологическое тестирование ряда полученных продуктов. Учитывая востребованность целевых полифункционализированных N-оксидов и отсутствие к моменту начала работы системных публикаций по функционализации N-оксидов имидазолов, разработка методов их направленной синтетической трансформации представляется **актуальной**.

Рецензируемая диссертация построена традиционным образом, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и библиографии. Работа изложена на 148 страницах текста, список цитируемой литературы включает 140 наименований.

В обзоре литературы представлены сведения о безметалльных методах C-N функционализации гетероароматических N-оксидов. Обзор структурирован по типам протекающих трансформаций и исходным реагентам. Тематика обзора непосредственно связана с обсуждаемыми в следующей части диссертации результатами собственных исследований автора. Материал литературного

обзора логично структурирован и обобщен. В заключительной части обзора автором делается обоснованный вывод о том, что в последние 15-20 лет достигнут существенный прогресс в синтезе функционализированных гетероциклов высокой структурной сложности с использованием гетероароматических N-оксидов; однако большинство представленных в литературе результатов относится к N-оксидам азинов, в основном хинолина и пиридина, тогда как синтетический потенциал N-оксидов азолов, в частности, имидазолов остается практически не исследованным.

На основании проведенного обзора литературы сформулирована общая **цель** исследования – изучить реакции N-оксидов имидазолов с CН-кислотами и карбонильными соединениями и создать на её основе новые методы C-N функционализации имидазольного цикла, для достижения которой автором решались следующие **основные задачи**:

- Исследование трёхкомпонентной реакции N-оксидов 2-незамещенных имидазолов с CН-кислотами и альдегидами, в том числе субстратных рамок данной реакции, и создание на ее основе эффективного подхода к C-N функционализации имидазольного цикла.
- Разработка метода синтеза 3-(имидазол-2-ил)пропионовых кислот на основе взаимодействия N-оксидов 2-незамещенных имидазолов с альдегидами и кислотой Мельдрума.
- Разработка подхода к синтезу N-оксидов 2-фурилзамещенных имидазолов на основе конденсации N-оксидов 2-незамещенных имидазолов с арилглиоксалями и циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями.
- Исследование конденсации N-оксидов 2-незамещенных имидазолов с этиловым эфиром циануксусной кислоты, малодинитрилом и другими CН-кислотами, содержащими нитрильную группу, в присутствии альдегидов.
- Исследование фунгицидной активности полученных соединений.

В результате проведенного анализа работы можно утверждать, что поставленные задачи полностью выполнены.

Наиболее яркие **научно-практические достижения** представленной

работы следующие:

- Разработка эффективного, универсального и препаративно удобного метода проведения реакций N-оксидов имидазолов, альдегидов и кислоты Мельдрума, с получением широкого ряда производных имидазола без использования катализаторов, кислот и оснований, а также хроматографического разделения продуктов.
- Демонстрация возможности расширения предложенной методологии на другие типы СН-кислотных соединений, помимо кислоты Мельдрума.
- Оптимизация методик получения целевых соединений, возможность их потенциального масштабирования.
- Демонстрация каталитического действия ароматических альдегидов в реакции цианоацетата с N-оксидами 2-незамещенных имидазолов.

Таким образом, автором в ходе выполнения диссертационного исследования разработан набор новых синтетических методов, которые можно эффективно использовать для направленного получения разнообразных имидазолсодержащих производных. Предлагаемые в работе А.В. Кутасевича подходы к их получению являются оригинальными и носят общий характер, что было показано автором на большом числе синтетических примеров.

В *экспериментальной части* приводятся данные, необходимые для анализа и понимания полученных результатов, а также проверки их достоверности. Достоверность полученных результатов и выводов обоснована применением комплекса современных экспериментальных физико-химических методов. Структура всех полученных соединений может считаться надежно доказанной. Для всех выделенных соединений проведено тщательное физико-химическое исследование, включающее использование ЯМР, а также рентгеноструктурного исследования. В экспериментальной части диссертации представлены полные данные, необходимые для воспроизведения представляемых методик.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 6 статьях, опубликованных в отечественных и зарубежных научных журналах, и в 7 тезисах докладов на российских и международных научных конференциях.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора можно заявить, что **цель** работы, сформулированная в постановочной части, автором **достигнута**, а сопутствующие ей **задачи выполнены**. Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются обоснованными. Автореферат и публикации **полностью отражают** содержание диссертации.

Работа лишена серьезных методических, синтетических и оформительских недостатков. Тем не менее, по работе могут быть сделаны некоторые частные замечания:

1. В обсуждении результатов отсутствует раздел, посвященный синтезу исходных соединений; в то же время в разделе «Экспериментальная часть» синтез исходных N-оксидов занимает 9 страниц. Стоило бы кратко описать получение исходных субстратов и в Разделе 2.
2. Структура продуктов **4** изображается в виде одной из таутомерных форм, тогда как, по представленным на с. 55-56 обсуждения результатов данным ЯМР спектроскопии и РСА, в реальности эти соединения и в растворе, и в кристаллическом состоянии существуют в другой таутомерной форме, N-гидроксильной. Исходя из этого, следовало бы изображать в схемах реакций и таблице 2.1 соединения **4** в енолятной форме.
3. Стоило бы осудить возможные причины, по которым нециклические 1,3-дикетоны не вступают в исследованные автором реакции.
4. В экспериментальной части не указано, в каких случаях выделение продуктов **4** проводилось перекристаллизацией из изопропанола, а в каких - из его смеси с водой.
5. В заключительном разделе обсуждения результатов желательно было бы указать, проведено ли исследование фунгицидной активности лично автором, или в рамках совместной работы с теми или иными коллегами.

В целом, несмотря на отмеченные замечания, диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу на актуальную тему синтеза новых гетероциклических соединений. В диссертации разработаны новые общие методы синтеза замещенных производных N-оксидов ряда имидазола. Работа соответствует паспорту заявленной специальности 1.4.3 –

Органическая химия в областях исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений. 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования. 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение.

На основании проведенного анализа можно заявить, что диссертация соответствует п. 9 Положения о присуждении ученых степеней № 842, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации №1168 от 01.10.2018г.), а её автор, Кутасевич Антон Викторович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук
по специальности 1.4.3. – органическая химия,
профессор кафедры органической химии
Химического факультета МГУ
имени М.В. Ломоносова

Белоглазкина Елена Кимовна

Декан Химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова,
чл.-корр. РАН, профессор

Казимиров Степан Николаевич



Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +74959391234

Адрес электронной почты: bel@org.chem.msu.ru

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,
Химический факультет

04 апреля 2022 г.