

ОТЗЫВ

официального оппонента Вацадзе Сергея Зурабовича на диссертацию
Куц Светланы Олеговны на тему
«НОВЫЕ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ ПОЛИФТОРАЛКИЛ-3-
ОКСОЭФИРОВ С α -МЕТИЛЕНКАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ И АМИНАМИ»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3. Органическая химия

Актуальность темы и цель диссертационной работы.

Мультикомпонентные реакции (МКР) с самого своего появления в арсенале синтетической органической химии завоевали любовь исследователей и до сих пор заслуженно стоят в ряду излюбленных приемов синтеза сложных молекул в одну синтетическую стадию. Как правило, суть такого рода процессов заключается в последовательном использовании находящихся в реагирующих молекулах нуклеофильных и электрофильных центров; при этом исследователь остается как бы «внешним наблюдателем», не вмешивающимся в интимные подробности протекающих процессов. Роль исследователя состоит в том, чтобы выбрать подходящие полифункциональные молекулы и реагенты, которые могли бы в результате протекания ряда последовательных (или параллельных) реакций дать на выходе из колбы необходимый продукт. Одной из широко используемых полифункциональных молекул, способных вступать в МКР, является ацетоуксусный эфир. Действительно, в этой молекуле присутствуют два электрофильных карбонильных центра и один нуклеофильный метиленовый. Введение в структуру такого реагента фторсодержащих заместителей, конкретно – на место метильной группы, позволяет надеяться на возможность протекания как традиционных для ацетоуксусного эфира МКР, так и новых, обусловленных высокой электроотрицательностью полифторалкилов, что может приводить к повышению электрофильности соседнего карбонильного атома кислорода и повышению кислотности метиленового фрагмента. Также возможно варьирование других компонентов традиционных МКР, например, замена метилкетонов на альдегиды, моноаминов на диамины или аминокислоты и т.д. Основой для развития данного направления служит найденная в научной группе член-корр. РАН, проф. Салоутина В.И. трехкомпонентная циклизация полифторалкил-3-оксоэфиров, метилкетонов и 1,2-диаминоэтанов в гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридоны, которые при дегидратации образовывали *N*-функционализованные 4-полифторалкилпиридин-2-оны, проявившие высокое туберкулостатическое действие.

Настоящая работа посвящена разработке мультикомпонентных реакций с использованием полифункциональных фторсодержащих строительных блоков и получения на их основе практически важных веществ. Поэтому оппонент считает, что диссертационная работа Куц Светланы Олеговны является **актуальной и своевременной.**

На основании анализа литературы и наработок в лаборатории автора **цель** рецензируемой работы была сформулирована следующим образом: разработка методов получения потенциально биоактивных фторсодержащих гетеро- и карбоциклических структур на основе новых мультикомпонентных реакций полифторалкил-3-оксоэфиров с α -метиленкарбонильными соединениями и аминами. В качестве карбонильной компоненты использованы нециклические и циклические α -метиленкетоны, а также α -метиленальдегиды. Ряд аминной компоненты в основном включал аммиак, первичные и вторичные амины, 1,2- и 1,3-диамины, 1,2- и 1,3-аминоспирты. Для достижения поставленной цели автором были решены следующие **задачи**:

- разработка трехкомпонентного подхода, основанного на циклизации полифторалкил-3-оксоэфиров с α -метиленкетонами и *N*-моно-, *N,N*- и *N,O*-динуклеофилами, к получению производных пиридона, его гетероаннелированных аналогов и аминоциклогексенонов;
- исследование трехкомпонентных реакций трифторацетоуксусного эфира с циклокетонами и *N*-моно-, *N,N*- и *N,O*-динуклеофилами как нового метода синтеза би-, три- и тетрациклических пиридонов;
- изучение многокомпонентных реакций полифторалкил-3-оксоэфиров с α -метилен-содержащими альдегидами и *N,N*-динуклеофилами;
- поиск биологически активных веществ в ряду синтезированных соединений.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа занимает объём 254 страницы; состоит из трех основных глав: аналитического обзора литературы, обсуждения результатов и экспериментальной части, а также оглавления, введения, заключения, списка литературы и условных сокращений. Работа содержит 336 ссылки на литературные источники, 26 таблиц, 97 схем и 22 рисунка. Названия всех основных разделов, в которых приводятся литературные данные и обсуждаются результаты собственных исследований соискателя, в полной мере соответствуют своему содержанию.

Во **Введении** автор аргументирует необходимость проведения диссертационных исследований, формулирует цели и задачи, а также обозначает положения, выносимые на защиту.

В **Литературном обзоре** автором систематизированы данные по ФМК вообще и по МФК с участием фторированных реагентов, в частности. Обзор четко структурирован и вводит читателя в курс не только общих вопросов данной тематики, но и существенных для понимания работы деталей. В заключении обзора автор делает совершенно обоснованный вывод о том, что далеко не все синтетические возможности трифторацетоуксусного эфира и его аналогов в МКР изучены, поэтому открывается простор для собственных исследований.

Тщательный анализа собственных результатов (**Обсуждение результатов, Экспериментальная часть**), автореферата и публикаций Куш С.О. убедительно показывает, что рецензируемую работу отличает высокий уровень научной новизны и очевидная практическая значимость. Например, на основании полученных экспериментальных результатов автор демонстрирует, каким образом реализуются синтетические возможности всех реакционных центров – как электрофильных, так и нуклеофильных – в молекулах фторсодержащих 3-оксоэфиров. Это позволяет сформулировать непротиворечивые механизмы реакций, которые для большинства МКР, как правило, представляют собой просто логическое объяснение перехода от коллектива реагентов к тому или иному продукту в применяемых условиях.

Личный вклад автора состоит в сборе и анализе литературы по теме диссертационного исследования; планировании и проведении синтезов; выращивании кристаллов; обработке экспериментальных данных; написании статей.

Научная новизна. По мнению оппонента, все основные результаты были получены соискателем в рамках единого цикла исследований. Отмечаю, что содержательная часть диссертационной работы *соответствует* заявленной цели исследования и сформулированным задачам, по каждой из которых соискателю удалось достичь научно- и практически значимых результатов.

Основное достижение данного исследования, по мнению оппонента, заключается в разработке мультикомпонентных реакций полифторалкил-3-оксоэфиров с α -метилкарбонильными соединениями и аминами как универсального нового синтетического подхода, позволяющего в результате сочетаний исходных реагентов в различных комбинациях в зависимости от их строения и/или условий проведения реакций образовывать разнообразные гетеро-, карбоциклические или ациклические структуры.

Реализация нового маршрута циклизации с участием 3-оксоэфиров, α -метилкетонов и нуклеофилов проходит по 1,3-дикарбонильному фрагменту, что оказалось возможным благодаря высокой электрофильности карбонильной группы при электроноакцепторном полифторалкильном заместителе, как и отмечалось во вводной части отзыва.

Методология и методы диссертационного исследования основаны на анализе литературных источников и направленном органическом синтезе. Строение синтезированных соединений подтверждено применением комплекса методов физико-химического анализа: элементный анализ, масс-спектрометрия высокого разрешения, ИК, ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{13}C спектроскопия, 2D ^1H - ^{13}C HSQC и HMBC, 2D ^1H - ^1H NOESY, ГХ-МС, РСА.

Степень достоверности результатов обеспечена применением современного оборудования и методик обработки результатов экспериментов. Достоверность полученных результатов также подтверждается воспроизводимостью экспериментальных данных, согласием

с опубликованными в литературе результатами для аналогичных объектов и обеспечивается надежностью используемого сертифицированного научного оборудования.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные автором работы данные в области синтеза новых сложных по структуре и стереохимии молекул представляются крайне важными как с точки зрения получения большого пространства сложных структур, так и с точки зрения синтеза биологически активных соединений. Автором предложен неизвестный ранее метод синтеза 4-полифторалкилпиридин-2-онов на основе циклизации 3-оксоэфиров, α -метиленкетонов и ацетата аммония. Безусловным достоинством данного метода является его простота, доступность исходных реагентов, однореакторное исполнение и возможность широкого варьирования заместителей. В целом, автором разработаны методы получения фторсодержащих представителей следующих классов соединений: 2-пиридоны, 3-амино-циклогексеноны, 3-аминофенолы, пиридопиримидиноны, пиридохинолиноны, имидазопиридины, оксазолопиридиноны, пиридооксазины, хинолины, имидазохинолины, циклопентаимидазопиридиноны и другие типы гетероциклических систем. Среди них найдены вещества с противоопухолевой, антибактериальной, антимикотической, анальгетической и противовирусной активностью.

Особо хотел бы отметить верно выбранную методологию исследования: сначала на примере модельной реакции автор находит наиболее оптимальные условия для ее проведения (растворитель, температура), а затем расширяет эти достижения на широкий круг субстратов. Также важно дополнительно отметить наличие 32 результатов РСА, которые помогли однозначно установить структуру и стереохимию большинства продуктов, а также оценить особенности супрамолекулярных взаимодействий в кристаллах. Важным для понимания и теоретического объяснения протекания реакций служит схема 2.7 и ее описание. Крайне интересным и перспективным выглядит направление, связанное с использованием диаминов с длинными метиленовыми спейсерами между группами NH_2 – кроме очевидного синтетического выхода на «удвоенные» фторированные циклогексеноны, тут присутствует более общий вопрос управления направлением реакции в зависимости от длины этого спейсера.

Оппонент также отмечает ответственное отношение автора к оформлению диссертации и автореферата – всё сделано аккуратно, включая цветные рисунки, которые очень помогают при чтении и анализе текста. Особенно важно отметить заключения, которые сделаны автором работы в конце каждого раздела.

При прочтении работы возникли следующие **замечания, вопросы и пожелания**, носящие дискуссионный характер:

- *положения, выносимые на защиту*: оппонент считает, что этот раздел можно было бы безболезненно расширить, например, используя приведенный список задач диссертации;
- *обсуждение результатов*: нумерация соединений выглядит логичной, но сложной для понимания;
- *обсуждение результатов*: Схема 2.3 – по мнению оппонента, было бы интересно поподробнее поdiscutировать о связи выходов продуктов **2.a/2.6p** и **2.6i/2.6o/2.6q** с различной длиной перфторалкила: только ли сложности с выделением более старших «гомологов» могут быть тут аргументом?
- *обсуждение результатов*: Схема 2.21 – представляет интерес обсудить влияние длины перфторалкила на стереохимию продуктов **2.19a_{цис}/2.19a_{транс}/2.19g_{транс}** (см. также Схему 2.24);
- *редакторские*: «Первый раз о вовлечении ТФАУЭ... было опубликовано...» (стр. 16); *аминоэнэфир* – лучше «енаминоэфир»; интуитивно понятно, что автор называет *нормальной ситуацией*, описывая химические сдвиги протонов циклогексанов (стр. 67), но мне кажется, что термин «нормальная» мог бы быть заменен на более подходящий; *пирролидиниум* – лучше «пирролидиний» (стр. 166).

Вышеизложенные вопросы и замечания, однако, не являются принципиальными, не умаляют значения проделанной Куш С.О. огромной синтетической и исследовательской работы и носят рекомендательный характер.

Высокий научный уровень исследования подтвержден наличием у диссертанта 13 научных работ, из них 8 статей опубликованы в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в международные базы Scopus и Web of Science и 5 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях. Важно отметить, что представленные в статьях данные прошли многостороннюю профессиональную проверку редакциями журналов и их рецензентами. Автореферат и публикации полностью представляют содержание диссертации.

Оппонент считает необходимым отметить важность намеченных автором *путей развития данной темы*, а именно: полученные научные результаты и разработанные методы синтеза являются важным шагом к целенаправленному получению новых биологически активных молекул.

Проделанная работа соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) в следующих областях исследований: выделение и очистка новых соединений; открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

Полученные в диссертации теоретические и научные результаты могут быть использованы в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Российском университете дружбы народов им. П. Лумумбы, Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургском государственном университете, Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Уральском федеральном Университете им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Национальном исследовательском Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского, Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Северо-Кавказском федеральном университете и в других организациях, где проводятся исследования в области органической химии и, в частности, химии гетероциклических соединений, мультикомпонентных реакций и медицинской химии.

Диссертационная работа Куц Светланы Олеговны на тему "Новые мультикомпонентные реакции полифторалкил-3-оксоэфиров с α -метилкарбонильными соединениями и аминами", представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для синтеза библиотек фторсодержащих соединений с целью получения перспективных биологически активных агентов. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация Куц С.О. отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и отвечает критериям, изложенным в п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а ее автор, Куц Светлана Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Вацадзе Сергей Зурабович, профессор
доктор химических наук по специальности 1.4.3. (02.00.03) – органическая химия
заведующий лабораторией супрамолекулярной химии (№2)
ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН (ИОХ РАН)
Адрес: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47
Телефон: +7 (499) 137-2944
Электронный адрес: vatsadze@ioc.ac.ru
Дата «08» июня 2023 г.

Подпись Вацадзе С.З. заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН



И.К. Коршевец