

## ОТЗЫВ

официального оппонента Сухорукова Алексея Юрьевича  
на диссертационную работу Кутовой Ирины Валериевны  
**«Новые реакции иминов и иминиевых солей с C-нуклеофилами»**,  
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по  
специальности 02.00.03 – органическая химия.

Вне всяких сомнений, будущее органического синтеза связано с мультикомпонентными реакциями. По сравнению с традиционными многостадийными схемами синтеза, эта методология позволяет осуществлять эффективную сборку сложных полифункциональных молекул за минимальное число стадий путем смешивания нескольких простых билдинг-блоков. Важнейшим достоинством мультикомпонентных процессов является их гибкость и возможность использования в диверсифицированном синтезе – заменяя отдельные компоненты на их аналоги можно добиться высокого структурного разнообразия получаемых продуктов.

Несмотря на то, что многие мультикомпонентные реакции известны еще с XIX века (взять хотя бы 10-компонентную реакцию сборки уротропина, открытую А. М. Бутлеровым), в настоящее время эта область является одной из наиболее динамично развивающихся в органической химии. Не в последнюю очередь это связано с потребностями медицинской химии в больших комбинаторных библиотеках потенциально биоактивных соединений. По этой причине, диссертационная работа И. В. Кутовой, посвященная разработке новых мультикомпонентных реакций на основе иминов, безусловно, является актуальным и своевременным исследованием.

Представленную диссертацию можно условно разделить на три значимых части. В первой части автором исследованы реакции мультикомпонентные реакции типа азидо-Уги, в которых циклические или ациклические имины конденсируются с двумя эквивалентами изонитрила и азидоводородной кислоты. На основе этих исследований разработаны новые псевдошести- и псевдосемикомпонентные методы синтеза amino-содержащих производных бистетразолов.

Во второй части диссертантом изучена реакция аза-Анри с участием фторированных иминов. В результате этого исследования найдены условия для присоединения нитрометана и первичных нитроалканов к фтор-содержащим имином с образованием нитроаминов. Последние являются предшественниками ценных для медицинской химии фтор-содержащих аминов, кетонов и оксимов, как убедительно показано в диссертации. В дальнейшем, на базе реакции аза-Анри могут быть разработаны мультикомпонентные процессы получения сложных фторорганических соединений.

Наконец, в третьей части работы И. В. Кутовой предложены удобные подходы к конструированию сложных пептидомиметиков и депсипептидов, содержащих в структуре ацетиленовый и азидный фрагменты. Для этой цели автором успешно использованы многокомпонентные реакции Ути и Пассерини с необычными бифункциональными азидоизоцианидами. Автором убедительно продемонстрировано, что полученные пептиды, содержащие концевые ацетиленовые и азидные группы вступают в реакции медь-катализируемой циклизации с образованием необычных макроциклических пептидомиметиков с размером цикла от 12 до 28 атомов. Структура одного из макроциклов подтверждена данными РСА. Ключевую роль в направлении макроциклизации (образование димера или мономера) играет структура линейного предшественника и напряженность образующегося продукта, а также наличие в нем жестких фениленовых фрагментов. Полученные продукты, безусловно, представляют интерес для дальнейшего изучения физиологической активности.

В целом, диссертация И. В. Кутовой вносит весомый вклад в развитие химии иминов и расширяет область их применения в двух- и многокомпонентных реакциях с различными нуклеофилами. Работа является **законченным исследованием, отвечающим критериям научной новизны и имеющим практическую ценность для органической и медицинской химии.**

Диссертация И. В. Кутовой оформлена в соответствии с требованиями, установленными Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова. Она построена традиционным образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 317 источников. Материал диссертационной работы изложен на 238 страницах.

Во введении обоснованы актуальность темы исследования и степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи работы, показана научная новизна и практическая значимость. Литературный обзор посвящен обобщению литературных данных по мультикомпонентным реакциям с количеством компонент пять и более. Ознакомление с ним позволяет лучше осмыслить суть проведенных автором исследований. В экспериментальной части подробно описаны методики синтеза и приведены необходимые спектральные и физико-химические характеристики полученных продуктов, подтверждающие их структуру и чистоту. Представленные в работе **положения и выводы обоснованы**, подтверждены соответствующим экспериментальным материалом и **не вызывают сомнений**.

По теме диссертации опубликовано 8 научных статей в журналах рекомендованных ВАК (в том числе в авторитетных зарубежных журналах *European Journal of Organic Chemistry* и *Organic & Biomolecular Chemistry*), а также представлено три доклада на российских научных конференциях. Печатные работы и автореферат в полной мере отражают содержание диссертации.

Как и любая диссертация, работа И. В. Кутовой не лишена недостатков. При ее прочтении возник ряд вопросов, требующих комментария автора. Основные из них перечислены ниже:

- 1) Литературный обзор охватывает очень большую область (от классических мультикомпонентных конденсаций до синтеза фталлоцианинов, порфиринов, циклодекстринов и т.д.), что является одновременно его достоинством и недостатком (материал трудно систематизируется, отдельные работы не рассмотрены). На взгляд рецензента достаточно было ограничиться реакциями с участием иминов и изоцианидов.
- 2) Можно ли использовать аммиак вместо первичного амина в мультикомпонентной конденсации с нитрилами, формальдегидом и  $\text{TMSN}_3$  (Схема 2 в обсуждении результатов)? Можно ли в этой реакции получить трис-тетразолы?
- 3) Можно ли в этом процессе использовать дикарбонильные соединения (например, глиоксаль) или диамины с целью увеличения “компонентности” реакции?
- 4) Наблюдались ли продукты ди-присоединения фторированных иминов к нитрометану? Не рассматривали ли авторы возможности разработки

мультикомпонентных реакций на основе реакции аза-Анри с фторированными имидами?

5) В чем состоит роль аммиака в реакциях гидрирования нитроаминов **11**. Почему без него реакция протекает медленно (Схемы 25 и 26 Обсуждения результатов)?

6) Почему в реакции клик-макроциклизации используется избыток солей меди? Протекает ли реакция с каталитическим количеством Cu(I)? Не делалось ли попыток улучшить процесс за счет добавления лигандов (т.н. "ligand-accelerated CuAAC")?

7) Определялось ли автором соотношение мономерных и димерных макроциклических пептидов в тех случаях, когда получались их смеси (например, по ВЭЖХ)? Делались ли попытки разделить эти смеси (например, с помощью гель-хроматографии) для характеристики индивидуальных мономера и димера?

8) Почему в описании ИК-спектров нитро-соединений отсутствует сигнал нитро-группы?

9) Ошибки в Схемах: Схемы 16 и 27 (лит. обзор) – показан один стереоизомер, хотя в тексте указано, что образуются два; продукты 70 и 71 на Схеме 33 (лит. обзор) должны иметь кресловидную конформацию; на Схеме 56 (лит. обзор) имеется пятивалентный атом углерода; Схема 74 (лит. обзор) обрешана и незакончена; имеются ошибки в формулах продуктов **381** и **479** на Схемах 176 и 225 (лит. обзор); пропущен R в продуктах **23** на Схеме 30 (обсуждение результатов) и Схеме 25 (автореферат).

10) Опечатки и неудачные выражения в тексте: "Схема реакции выглядит следующим образом (стр. 10 диссертации)", "пятицентровая вариация реакции Уги" (стр. 18 диссертации), "постоения" (стр. 11 диссертации), "азидоводородна кислота" (стр. 22 диссертации), "альтетнативные" (стр. 130 диссертации), "водный раствор **11a-h**, **13a-h** аммиака" (стр. 171 диссертации), "станцим источника" (стр. 187 диссертации).

11) В диссертации отсутствует список использованных сокращений (US, MNPs и тд.).

Эти замечания затрудняют ознакомление с диссертацией, но не влияют на общее положительное впечатление от работы и не затрагивают ее положения и выводы.

Таким образом, диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 02.00.03 – «органическая химия», а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Кутовая Ирина Валериевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «органическая химия».

**Официальный оппонент:**

Доктор химических наук, доцент  
ведущий научный сотрудник  
лаборатории функциональных органических соединений  
Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского РАН

Сухоруков А.Ю.

Контактные данные:

Тел.

E-mail:

Специальность, по которой официальным  
оппонентом защищена диссертация  
02.00.03 – «органическая химия».

Адрес официального места работы:

Подпись Сухорукова А.Ю. удостоверяю  
К.х.н., ученый секретарь ученого совета  
Института органической химии им. Н.Д. Зелин

4 декабря 2019 г.