



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр
Российской академии наук»

Диссертация Меляшовой Анны Сергеевны «Синтез и свойства производных пирролина с экзоциклической двойной связью углерод-углерод» выполнена в лаборатории Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН).

В период подготовки диссертации и по настоящее время соискатель Меляшова А.С. является аспирантом очной формы обучения по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, направленность (профиль) подготовки Органическая химия (02.00.03), в лаборатории Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН. Справка об обучении и сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2020 году ФИЦ КазНЦ РАН.

В 2015 г. Меляшова А.С. окончила специалитет Казанского федерального университета по направлению «Химия», специализация «Органическая химия».

Научный руководитель – д.х.н. Газизов Альмир Сабирович – работает старшим научным сотрудником лаборатории Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Диссертация Меляшовой А.С. обсуждалась на заседании расширенного научного семинара ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН по направлению «Органическая химия и химия биологически-активных соединений» (протокол № 2 от 09.06.2020). На заседании присутствовали 50 чел. (22 из них удалённо), в т.ч. члены диссертационного совета Д 022.004.02 и Учёного совета ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН: д.х.н. Газизов А.С.; д.х.н. Хаматгалимов А.Р.; д.х.н., доц. Семенов В.Э.; к.х.н. Торопчина А.В.; д.х.н., проф. Бурилов А.Р.; д.х.н, проф. Литвинов И.А.; к.х.н. Бабаев В.М.; д.х.н. Калинин А.А.;

к.х.н. Загидуллин А.А.; д.х.н., проф. Пудовик М.А.; д.х.н., доц. Романова И.П.; д.х.н. Янилкин В.В.; д.х.н., проф. РАН Яхваров Д.Г.; д.х.н., проф. Катаев В.Е.

При обсуждении диссертации соискателю были заданы следующие вопросы:

1. Д.х.н., проф. Катаев В.Е. (удаленно):

Покажите слайд 9. У Вас наверху нарисовано равновесие. Вы знаете, что чтобы разорвать двойную связь и осуществить переход от транс-изомера к цис-изомеру, и наоборот, нужно не менее 25 ккал/моль, откуда они у Вас здесь взялись? Это какой-то артефакт.

2. Д.х.н., проф. Катаев В.Е. (удаленно):

Покажите слайд 12 с биопленкой. На какой поверхности изучали образование биопленки Ваши коллеги из Южного федерального университета?

3. Д.х.н., проф. Катаев В.Е. (удаленно):

В Вашей презентации приведены проценты образования биопленки, поясните что они означают.

4. Д.х.н., проф. Катаев В.Е. (удаленно):

Азитромицин является сильным антибиотиком, вы не приводите здесь такие характеристики как IC_{50} и EC_{50} . Чему равна IC_{50} Ваших соединений?

5. Д.х.н., проф. Литвинов И.А.:

Покажите, пожалуйста, 7 слайд. Для чего нужно было приводить данные рентгеноструктурного анализа? Вы не подтвердили формирование соединений 3 с помощью данных спектроскопии ЯМР?

6. Д.х.н., проф. Литвинов И.А.:

Что указано на рисунке 3 справа? Почему там 6 атомов фтора, а не 3?

7. Д.х.н., проф. Литвинов И.А.:

Вы получали соединения 12 в виде трифторацетатов, почему тогда на рисунке 7 такая структура? Вы пишете структура соединения, а приводите на рисунке катион.

8. Д.х.н. Янилкин В.В. (удаленно):

Покажите ещё раз 9 слайд. Является ли реакция обратимой, так как указана стрелка туда-обратно? Есть ли обратный переход?

9. Д.х.н., проф. Катаев В.Е. (удаленно):

Отчего соединения 3 переходят обратно в E-форму? Этого не может происходить. Поясните.

10. Д.х.н. Янилкин В.В. (удаленно):

Что является движущей силой образования соединений 3 из соединений 2? Почему происходит циклизация? Должен быть выигрыш энергии.

11. Д.х.н. Янилкин В.В. (удаленно):

Ведут ли эти превращения к образованию энергетически более выгодных продуктов?

12. Д.х.н. Калинин А.А.:

Покажите слайд 9. Вы говорите, что движущей силой при переходе является световая энергия. Может стоит попробовать провести эксперимент в отсутствие света и подтвердить или опровергнуть, что переход происходит именно при действии света?

13. Д.х.н. Калинин А.А.:

Вы не подтверждали, что реакция происходит под действием света, может тогда стоит сказать, что Вы этот процесс не изучали?

14. Д.х.н. Калинин А.А.:

Вы утверждаете, что лёгкость процесса, показанного на слайде 8 связана с наличием кислоты?

15. Д.х.н. Калинин А.А.:

Вы не пробовали добавить некоторое количество основания, чтобы нейтрализовать кислоту и посмотреть будет ли протекать эта реакция или не будет? Почему не проверили?

16. К.х.н. Загидуллин А.А.:

Есть ли сопряжение $C=C$ и $C=N$ двойных связей в соединениях 3? Если да, то могут ли соединения 3 проявлять какие-нибудь оптические свойства, например, люминесценцию?

17. Д.х.н., проф. Горностаев Л.М. (КГПУ им. В.П. Астафьева, Красноярск, удаленно):

Как в реакциях с пирролинами 3 реагировал 2-гидрокси-1,4-нафтохинон? Лучше или хуже по сравнению с другими соединениями, вступавшими в эту реакцию?

18. Д.х.н., проф. Горностаев Л.М. (КГПУ им. В.П. Астафьева, Красноярск, удаленно):

Испытывали ли Вы полученные продукты на какие-либо виды биологической активности?

19. Д.х.н., проф. Горностаев Л.М. (КГПУ им. В.П. Астафьева, Красноярск, удаленно):

В таблице 4 приведены формулы, однако из формулы конечного продукта неясно, в какое положение происходило замещение.

20. К.х.н., доц. Подъячев С.Н.:

В таблице 4 у Вас приведены выходы соединений 11 в виде солей? Получали ли вы их в виде свободных оснований или у вас везде солевая структура?

21. К.х.н., доц. Подъячев С.Н.:

Какова основность исходных пирролинов 3?

22. К.х.н., доц. Подъячев С.Н.:

Возможна ли частичная диссоциация солей пирролиния 3 в растворе ?

23. Д.х.н., проф. Бурилов А.Р.:

Были ли выделены какие-нибудь другие соединения в виде свободных оснований?

24. К.х.н., доц. Подъячев С.Н.:

На рисунке 9 у Вас указаны соли, а если взять свободное основание будет ли реализовываться это равновесие при облучении светом? Вы это проверяли?

25. К.х.н., доц. Подъячев С.Н.:

Непонятно, что является движущей силой перехода соединения 3д из E-формы в Z-форму, потому что этот переход должен сопровождаться выигрышем энергии. Здесь ни водородной связи и ничего подобного нет. У Вас должно осуществляться равновесие, а в вашей статье показано, что соединения 3 почти

полностью переходят в **Z**-форму. Может быть это связано с тем, что соединения **3** находятся в солевой форме?

26. К.х.н., доц. Подъячев С.Н.:

Тогда почему в растворе при получении соединений **3** сразу не образуется **Z**-изомер, а не **E**-изомер?

27. К.х.н. Загидуллин А.А.:

А если нагреть будет ли происходить переход? Может быть там осуществляется термодинамический контроль?

28. К.х.н., доц. Подъячев С.Н.:

Покажите слайд **10** с механизмами. Это литературные данные?

29. К.х.н., доц. Подъячев С.Н.:

Вы проводили модельную реакцию пирролина с бензальдегидом. Если заменить альдегид, будет ли образовываться принципиально другой продукт?

30. К.х.н. Богданов А.В. (удаленно):

Покажите, пожалуйста, слайд **15**. Как Вы считаете будут ли в эту реакцию вступать такие вещества как 1,3-индандион и оксииндол?

31. Д.х.н. Калинин А.А.:

Вопрос к слайду **6**. Вы показали два удобных способа получения соединений **3** и сказали, что в одном случае образуются соли, а в другом свободные основания. Как это понимать?

32. Д.х.н. Калинин А.А.:

Если обработать основанием продукты, полученные в соответствии с методом **1** из таблицы **1**, также можно получить свободные основания?

33. Д.х.н., доц. Семенов В.Э.:

Покажите **7** слайд. Вам не кажется, что у Вас путаница с солями и основаниями? Может стоит изменить схему и разбить на две, так как указано два различных способа получения соединений **3**?

34. Д.х.н., доц. Семенов В.Э.:

Пожалуйста, поставьте **3** слайд. Ваш подход инспирирован похоже второй и третьей ссылкой. Отличаются ли механизмы этих реакций и Вашей? Мне кажется, на это стоит обратить внимание.

35. К.х.н. Гарифуллин Б.Ф.:

На **17** слайде схема реакции выглядит будто все вещества **12** были получены в виде индивидуальных энантиомеров. Это так?

36. К.х.н. Гарифуллин Б.Ф.:

Тогда почему на рисунке **7** показан лишь один энантиомер? У Вас произошло спонтанное разделение? Если да, почему Вы это в диссертации подробно не обсуждаете?

37. К.х.н. Гарифуллин Б.Ф.:

Соединения **11** также были выделены в виде рацемических смесей? Вы считаете, что можно отдавать смесь энантиомеров на биологические испытания?

38. Д.х.н., доц. Семенов В.Э.:

А Вы знаете, что один из энантиомеров может, наоборот, пагубно влиять на организм? Например, как в случае с препаратом Талидомидом, один из изомеров которого отличался тератогенным действием.

39. Д.х.н., доц. Семенов В.Э.:

Что является движущей силой реакции, представленной на слайде 17?

40. К.х.н. Богданов А.В. (удаленно):

Вопрос также к слайду 17: в чем ключевая роль гексана в данном процессе?

41. К.х.н. Богданов А.В. (удаленно):

Растворятся ли полученные в виде солей соединения в воде?

42. К.х.н. Богданов А.В. (удаленно):

Вы исследовали только антибиопленкообразование. Не определяли ли Вы какова антимикробная активность полученных Вами соединений?

43. Д.х.н., доц. Семенов В.Э.

Используемые в исследовании воздействия Ваших соединений на рост биопленок штаммы не являются патогенными?

С рецензией на работу выступил к.х.н. Богданов А.В. Рецензия положительная.

Диссертационная работа Меляшовой А.С. посвящена поиску удобного и эффективного пути синтеза 2-замещенных производных пирролидина из производных 4-аминобутанала – N-(4,4-диэтоксибутил)-1-арилметаниминов. Производные пирролидина обладают большим потенциалом с точки зрения их биологической активности. Представители этого класса соединений уже проявили себя как эффективные лекарственные средства, применяющиеся для борьбы с онкологическими заболеваниями, гепатитом С, сахарным диабетом. Исходя из этого, разработка новых оригинальных способов получения производных пирролидина представляет собой актуальную задачу. Удобными исходными соединениями для получения производных пирролидина являются 1-пирролин и его производные. Однако следует отметить, что синтез этих соединений осуществляется в несколько стадий, выход продуктов при этом является невысоким, они зачастую отличаются невысокой стабильностью даже при комнатной температуре. Совокупность этих факторов снижает возможность их широкого применения в органическом синтезе. В то же время, их аналоги, содержащие в третьем положении экзоциклическую двойную связь – 3-арилиден-1-пирролины – обладают высокой стабильностью и сохраняют в своём составе высоко реакционноспособную кратную связь C=N, что делает их удобными стартовыми соединениями для синтеза 2-замещенных производных пирролидина.

В литературном обзоре, сделанном диссертантом, проведен анализ имеющихся подходов к синтезу производных 1-пирролина, содержащих в третьем положении экзоциклическую двойную связь, а также подробно изучены реакции, в которые они вступают. Отмечается, что существенными недостатками вышеупомянутых подходов являются использование дорогостоящих катализаторов и/или реагентов, а также жёсткие условия проведения реакций. Также показано, что большинство реакций, в которые вступают 3-илиден-1-пирролины, представляют собой простые превращения, а их взаимодействие с различными нуклеофилами с целью синтеза производных пирролидина практически не изучено. Таким образом, разработка нового, лёгкого метода синтеза 2-арилпирролидинов и 2-(гетеро)арилпирролидинов, не требующего токсичных и/или труднодоступных

реактивов и исходных соединений, представляется **актуальной** задачей. Соответственно, **целью** диссертационной работы Меляшовой А.С. является синтез функционализированных производных пирролидина на основе N-(4,4-диэтоксипутил)-1-арилметаниминов.

В ходе выполнения работы диссертантом была обнаружена новая реакция: показано, что в кислой среде N-(4,4-диэтоксипутил)-1-арилметанимины претерпевают внутримолекулярную циклизацию, включающую в себя [1,3]-сигматропную перегруппировку с участием арильного фрагмента с образованием α,β -непредельных циклических иминов – 3-арилиден-1-пирролинов. Впервые были изучены реакции полученных производных 1-пирролина с различными ароматическими и гетероароматическими C-нуклеофилами, приводящие к образованию широкого круга 2-арилпирролидинов и 2-(гетеро)арилпирролидинов. Также было показано, что взаимодействие 3-арилдиен-1-пирролинов с ацетоном приводит к образованию 1-(пирролидин-2-ил)-пропанонов (аналогов алкалоида гигрина). Эти результаты определяют **научную новизну работы**.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в разработке нового удобного в реализации метода синтеза 3-арилиден-1-пирролинов, содержащих различные арильные и гетероарильные заместители, основанного на каскадной внутримолекулярной кислотно-катализируемой циклизации N-(4,4-диэтоксипутил)-1-арилметаниминов. Осуществлен синтез широкого ряда 2-замещенных производных пирролидина, основанного на взаимодействии полученных 3-арилиден-1-пирролинов с различными C-нуклеофилами (фенолами, 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-оном, 4-гидрокси-2H-хромен-2-оном, 2-гидрокси-1,4-нафтохиноном, а также с электроноизбыточными гетероциклами – пирролом и индолом). Была продемонстрирована возможность синтеза солей 3-арилиден-1-пирролиния по атому азота алкилированием 3-арилиден-1-пирролинов алкилгалогенидами. Основываясь на том, что полученные производные солей 1-пирролиния являются аналогами интермедиатов в реакции Манниха, автором была подробно изучена реакция полученных соединений с ацетоном, позволяющая получать 1-(пирролидин-2-ил)-пропан-2-оны – структурно родственные аналоги алкалоида гигрина. Особо следует отметить, что некоторые из полученных соединений в значительной мере ингибируют формирование биопленок штаммов *Vibrio aquamarinus* ВКПМ В-11245 и *Acinetobacter calcoaceticus* ВКПМ В-10353 в низком диапазоне концентраций.

Результаты проведенных исследований представляются **достоверными**, поскольку подтверждены использованием ряда физико-химических методов: масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , рентгеноструктурного анализа и элементного анализа.

Диссертация построена традиционно, изложена на 140 страницах машинописного текста, включает 13 рисунков, 73 схем, 8 таблиц и 112 библиографических ссылок. Работа состоит из введения, списка сокращений, 3 глав и заключения. Первая глава посвящена обзору подходов к синтезу 3-илиден-1-пирролинов и их химическим свойствам. В конце главы излагаются недостатки имеющихся подходов к синтезу производных 1-пирролина, содержащих экзоциклическую двойную связь, при этом особо отмечается недостаточная

изученность химических свойств соединений этого класса. Во второй главе представлены результаты собственных исследований Меляшовой А.С., посвящённых синтезу и свойствам 3-арилпирролинов. В третьей главе приведено описание экспериментов и спектральные характеристики полученных соединений.

По диссертации имеются **следующие замечания:**

- 1) незначительное число опечаток, неточностей и неудачных стилистических оборотов;
- 2) для удобства восприятия материала (стр. 12) представляется целесообразным приведение структурной формулы миозмина;
- 3) соединение **40** (стр. 19) не относится к производным 2,3,3,4-тетрагидро-1*H*-бензоиндола, как указывает автор;
- 4) из пояснений к схеме 2.13 не ясно, было ли использовано избыточное количество 1-пирролиниевой соли;
- 5) для соединения **126** в экспериментальной части отсутствуют данные спектра ЯМР ^{13}C .

Все приведенные замечания не носят принципиального характера и не искажают общего положительного впечатления о работе.

Диссертационная работа Меляшовой Анны Сергеевны «Синтез и свойства производных пирролина с экзоциклической двойной связью углерод-углерод» представляет собой на данном этапе исследований **законченную научно-исследовательскую работу**, выполненную на высоком научном уровне. Материалы диссертации докладывались и обсуждались на различных Всероссийских научных конференциях, в т.ч. с международным участием, в гг., Владикавказ, Нижний Новгород, Красновидово, Казань. Основное содержание диссертации изложено в 11 тезисах докладов и 7 статьях в изданиях, рекомендованных для размещения материалов диссертаций. Опубликованные работы отражают основное содержание диссертации. Диссертация соответствует паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Считаю, что рецензируемая диссертационная работа по актуальности и новизне, научной и практической значимости **отвечает требованиям**, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, и может быть рекомендована к **официальной защите** по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

С поддержкой работы выступили: д.х.н., проф. Катаев В.Е.; д.х.н., доц. Семенов В.Э.; д.х.н., проф. Бурилов А.Р.

По итогам обсуждения принято следующее **Заключение**.

Работа актуальна. Гетероциклические соединения играют важнейшую роль в различных биологических процессах и привлекают пристальное внимание исследователей на протяжении многих десятилетий. Производные пирролидина являются одним из наиболее привлекательных классов гетероциклических соединений. Этот структурный фрагмент входит в состав множества биологически активных соединений, как природных (алкалоиды никотин, гигрин, аминокислота

пролин), так и синтетических. Примечательно, что пирролидиновый цикл – один из наиболее часто встречающихся в структуре лекарственных препаратов гетероциклов. Учитывая это, не вызывает удивления значительное количество усилий, посвящённых поиску новых путей синтеза производных пирролидина.

Перспективными исходными соединениями для синтеза производных пирролидина являются пятичленные циклические имины – 3-илиден-1-пирролины. Наличие нескольких реакционных центров – нуклеофильного атома азота, эндоциклической связи C=N и экзоциклической связи C=C – открывает широкие возможности для их модификации. Ближайшие аналоги этих соединений – 1-пирролины – изучены весьма хорошо и широко используются для синтеза различных, в том числе полициклических структур, содержащих пирролидиновый фрагмент. Однако, химия 3-илиден-1-пирролинов до сих пор остаётся в большей части неисследованной, а подходы к их синтезу – достаточно ограниченными. В литературе имеются примеры относительно простых реакций этих соединений. Среди них образование иминиевых солей, хорошо известное в ряду других иминов, и не менее хорошо изученное восстановление связи C=N; фото- и термоиндуцированная (*E*)-(*Z*) изомеризация, также представляющая собой известный процесс; изомеризация в пирролы в присутствии основания. Широко используемое для синтеза производных пирролидина присоединение нуклеофилов по кратной связи C=N 1-пирролинов для 3-илиден-1-пирролинов изучено весьма слабо и упомянуто лишь в небольшом количестве публикаций. Таким образом, разработка новых подходов к синтезу 3-арилиден-1-пирролинов и дальнейшее изучение их химических свойств с целью создания на их основе ранее неизвестных производных пирролидина представляется **важной** и **актуальной** задачей.

Научная новизна работы определяется тем, что в ходе проведённого исследования обнаружена ранее не описанная кислотнo-катализируемая каскадная реакция N-(4,4-диэтоксипутил)-1-арилметаниминов, приводящая к образованию α,β -непредельных циклических иминов – 3-арилиден-1-пирролинов. Установлено, что эта реакция приводит к образованию исключительно *E*-изомеров 3-арилиден-1-пирролинов. С использованием обнаруженной реакции синтезирован широкий ряд (*E*)-3-арилиден-1-пирролинов, содержащих в своём составе различные арильные и гетероарильные заместители.

Выявлено влияние заместителей в арильном фрагменте N-(4,4-диэтоксипутил)-1-арилметаниминов на протекание реакции и обнаружено, что электроноакцепторные заместители замедляют реакцию, а электронодонорные, напротив, ускоряют её. Опираясь на данные, полученные в ходе работы, а также данные модельных экспериментов, предложен возможный механизм образования (*E*)-3-арилиден-1-пирролинов, включающий в себя внутримолекулярную циклизацию исходного N-(4,4-диэтоксипутил)-1-арилметанимина с последующей 1,3-сигматропной перегруппировкой, сопровождающейся миграцией арильного фрагмента.

Установлено, что (*E*)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол взаимодействует с различными бромалканами (бромэтаном, 1-бромбутаном,

бензилбромидом, *m*-ксилилендибромидом) с образованием новых солей 1-алкил-3-арилиден-1-пирролина.

Впервые получены новые 2-арилпирролидины и 2-(гетероцикл)пирролидины, содержащие в своём составе экзоциклическую двойную связь C=C, путём взаимодействия солей 3-арилиден-1-пирролина с различными фенолами и гетероциклическими нуклеофилами.

Взаимодействием солей 3-арилиден-1-пирролина с ацетоном впервые получены производные 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-она, имеющие в своём составе экзоциклическую двойную связь C=C – аналоги алкалоида гигрина.

Научная и практическая значимость работы заключается в разработке простого и оригинального метода синтеза (E)-3-арилиден-1-пирролинов, основанного на кислотно-катализируемой каскадной реакции N-(4,4-диэтоксипентил)-1-арилметаниминов, с использованием которого был синтезирован большой ряд этих соединений, содержащих различные арильные и гетероарильные фрагменты.

Разработан метод синтеза новых 2-арилпирролидинов, содержащих в своём составе экзоциклическую двойную связь C=C, заключающийся во взаимодействии солей (E)-3-арилиден-1-пирролина с различными фенолами.

Разработан метод синтеза новых 2-(гетероцикл)пирролидинов, содержащих в своём составе экзоциклическую двойную связь C=C, основанный на взаимодействии солей (E)-3-арилиден-1-пирролина с гетероциклическими C-нуклеофилами.

Разработан метод синтеза новых аналогов алкалоида гигрина – производных 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-она, имеющих в своём составе экзоциклическую двойную связь C=C, основанный на реакции солей (E)-3-арилиден-1-пирролина с ацетоном.

Установлено, что некоторые из полученных соединений в значительной мере ингибируют формирование биопленок у штаммов *Acinetobacter calcoaceticus* ВКПМ В-10353 и *Vibrio aquamarinus* ВКПМ В-11245 в диапазоне концентраций 1-100 нМ.

Ценность научных работ соискателя заключается в том, что была обнаружена ранее не описанная каскадная внутримолекулярная циклизация N-(4,4-диэтоксипентил)-1-арилметаниминов, приводящая к образованию (E)-3-арилиден-1-пирролинов. Был разработан новый простой в реализации метод синтеза широкого круга 2-замещенных пирролидинов, основанный на взаимодействии полученных производных 1-пирролина с различными C-нуклеофилами.

Результаты работы обоснованы и достоверны. Достоверность результатов проведённых исследований подтверждается данными методов спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , 2D ЯМР, ИК-спектроскопии, а также масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа.

Личный вклад соискателя. Автором диссертационной работы самостоятельно проведён анализ литературных данных, экспериментальная часть работы, анализ и обработка данных физических и физико-химических методов исследования.

Также соискатель принимал участие в постановке цели работы и разработке

плана исследований, обсуждении результатов и формулировке выводов, подготовке публикаций и апробации результатов диссертационной работы.

Основное содержание работы изложено в 7 статьях, из них 6 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций:

1. Smolobochkin, A. V. Tandem Intramolecular Cyclisation/1,3-Aryl Shift in N-(4,4-Diethoxybutyl)-1-Arylmethanimines (Kazan Reaction): Synthesis of 3-Benzylidene-1-Pyrrolines / A. V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, **A.S. Melyashova**, J.K. Voronina, A.G. Strel'nik, S.Z. Vatsadze, A.R. Buri'lov, M.A. Pudovik, O.A. Fedorova, O.G. Sinyashin // RSC Adv. - 2017. - V.7, № 80. - P.50955–50960.
2. **Melyashova, A.S.** Convenient Synthesis of 2-(Het)Arylpyrrolidines via Stable 1-Pyrrolinium Salts / A.S. Melyashova, A. V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, A.R. Buri'lov, M.A. Pudovik // Tetrahedron. - 2019. - V.75, № 47. - P.130681.
3. Smolobochkin, A. V. Acid-Catalyzed Cascade Reaction of 4-aminobutanal Derivatives with (Hetero)Aromatic Nucleophiles: A Versatile One-Pot Access to 2-(Hetero)Arylpyrrolidines. / A. V. Smolobochkin, T.S. Rizbayeva, **A.S. Melyashova**, A.R. Buri'lov, M.A. Pudovik, O.G. Sinyashin, A.S. Gazizov // ChemistrySelect. - 2019. - V.4, № 32. - P.9322–9330.
4. Смолобочкин, А.В. Синтез 2-арилпирролидинов на основе реакции 3-арилиден-1-пирролинов с фенолами / А.В. Смолобочкин, **А.С. Меляшова**, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // ЖОХ. - 2018. - Т.88, № 9. - С.1566–1569.
5. Смолобочкин, А.В. Синтез солей пирролиния на основе (Е)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2Н-пиррола / А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, Н.М. Ургенишбай, **А.С. Меляшова**, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Изв. АН. Сер. хим. - 2020. - № 2. - С.382–385.
6. Смолобочкин, А.В. Изучение реакций 3-арилиден-1-пирролинов с ацетоном. Синтез производных алкалоида норгигрина. / А.В. Смолобочкин, **А.С. Меляшова**, А.С. Газизов, Е.А. Кузнецова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // ЖОХ. – 2020 – Т. 56, № 6., - С.975-978.
7. Gazizov, A.S. Nitrogen and Phosphorus-Containing Acetals in the Synthesis of Heterocyclic Compounds / A.S. Gazizov, A.V. Smolobochkin, E.A. Anikina, **A.S. Melyashova**, L.I. Vagapova, Y.M. Sadykova, A.R. Buri'lov, M.A. Pudovik // New Materials, Compounds and Applications - 2018. - V.2, № 1. - P.81–89.

В диссертации автор ссылается на собственные опубликованные работы. В тексте диссертации отсутствуют материалы без ссылки на автора или источник заимствования.

По материалам диссертации также опубликованы тезисы 11 докладов на международных и всероссийских конференциях.

Специальность, которой соответствует диссертация.

Диссертационная работа Меляшовой А.С. «Синтез и свойства производных пирролина с экзоциклической двойной связью углерод-углерод» соответствует пунктам 1 «Выделение и очистка новых соединений» и 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» паспорта специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Расширенный научный семинар по направлению «Органическая химия и химия биологически-активных соединений» Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» считает, что по актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, объему, целостности и законченности диссертационная работа Меляшовой Анны Сергеевны «Синтез и свойства производных пирролина с экзоциклической двойной связью углерод-углерод» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Заключение принято на заседании расширенного научного семинара по направлению «Органическая химия и химия биологически-активных соединений» (протокол № 2 от 09.06.2020 г.). Присутствовали: 50 чел. (22 удаленно). Итоги голосования: «За» – 50, «Против» – нет, «Воздержавшихся» – нет.

Заключение рекомендовано к утверждению на заседании Ученого совета ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН (протокол № 5 от 23.06.2020 г.). Присутствовали: 21 чел. Итоги голосования: «За» – 21, «Против» – нет, «Воздержавшихся» – нет.

Руководитель, председатель Ученого совета
ИОФХ им. А.Е. Арбузова –
обособленного структурного подразделения