ОТЗЫВ

На автореферат диссертации Смолобочкина Андрея Владимировича «*N*-функционализированные аминоацетали в синтезе пяти-, шести-, семичленных азотсодержащих гетероциклических соединений, производных диарилметана и дибензоксантена», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Азотсодержащие гетероциклы занимают исключительное положение в качестве ценного источника терапевтических средств в медицинской химии. Более 75% лекарств, одобренных FDA и в настоящее время доступных на рынке, представляют собой азотсодержащие гетероциклические фрагменты. В предстоящее десятилетие ожидается значительно большая доля новых фармацевтических препаратов на данных молекулярных каркасов. Это связано, прежде всего, с выявлением все большего числа новых *N*-гетероциклических фармакофорных фрагментов, потенциал которых еще не раскрыт в полной мере. В этом же ключе стоит упомянуть фосфорорганические соединения, освещенные в работе и биологический потенциал которых не раскрыт на данный момент в большой степени. Данный факт, вероятно, связан, с относительно малым количеством коллективов, работающих в области, что открывает одну из важных проблем медицинской химии – молекула, которую нельзя получить в достаточных количествах не может быть интересна для введения в практику. Данная работа посвящена решению данных задач на основе эффективных методов сборки азотсодержащих гетероциклических соединений, производных диарилметана и дибензоксантена, в том числе фосфорсодержащих на основе превращений аминозамещенных ацеталей, что делает выбранную тему, безусловно, **актуальной**.

В рамках решения представленной задачи были показаны подходы к синтезу широкого ряда производных на основе аминоацеталей различного строения, содержащих фрагменты как аминов, так и мочевин, с различной

длиной углеродной цепочки. Использование ацеталей вместо альдегидов, очевидно, вытекает из синтеза исходных соединений, однако, интересным показалось превращение, изображенное на схеме 24, которое выпадает из общей канвы и раскрывает данную химию с точки зрения *O*-алкил-енолятов. Реакция оказалась толерантна к широкому кругу нуклеофилов, таких ароматические соединения (в том числе, внутримолекулярные реакции) или соединения фосфора (III). Вместе с модификацией структуры исходных соединений это позволило получить обширную библиотеку гетероциклических соединений. Следующей большой частью работы являлось получение диарилметанов, биологический потенциал которых действительно не раскрыт на данный момент, ограничиваясь, в основном, стандартным набором антисептиков. В данном случае, была также получена обширная библиотека производных, структура которых направлена, в первую очередь, на повышение биодоступности. Аналогично, *орто*-функционализация фенолов давала соответствующие ксантены. Полученный материал вносит вклад в сразу несколько областей органической химии – химии гетероциклических, фосфороргаческих и карбонильных соединений, открывая доступ к большому количеству ранее неизвестных соединений.

Работу можно смело отнести к поисковым. Полученные образцы были подробно исследованы на предмет потенциальной биологической активности. В ходе испытаний был выявлен ряд эффективных противораковых агентов, соизмеримых или превышающих активность Доксорубицина. Важным в данном случае является и выявленная высокая селективность кандидатов в препараты, что часто опускается в исследованиях. Таким образом, **практическая значимость** диссертации является также несомненной.

Достоверность представленных теоретических выкладок подтверждена полным комплексом физико-химических методов таких ИК, Масс, РСА,

ЯМР, что не оставляет никаких сомнений в сделанных в исследовании выводах.

Работа прошла широкую апробацию на ведущих отечественных и зарубежных научных конференциях. 51 Публикации в высокорейтинговых журналах Web of Science подтверждают высокий уровень исследования и в совокупности с представленными в них оригинальными подходами определяют **научную новизну исследования.**

В ходе ознакомления с работой возникли следующие замечания и вопросы:

1) На превращении, показанном на схеме 1, не приведен 2-метилрезорцин, хотя далее по тексту он встречается достаточно часто. Приводит ли такая реакция к образованию нежелательных продуктов (например, аналогичных соединениям **100**) или он не был опробован?

2) На схеме 33 показаны бензодиазепины **66**, полученные из мочевин **65**, содержащих дифениламиногруппу. Также, в тексте встречаются спейсеры, длиной 3 атома углерода, например, в соединениях **47**, **53**, но не для дизамещенных мочевин, подобных соединениям **65**. Возможно ли осуществить сборку 7-членного неконденсированного цикла или превращение будет протекать исключительно по пути образования пиррольного цикла?

3) По какой причине на схемах 46, 49 вместо ацеталей использовались их продукты реакции с фенолами?

Указанные замечания никоим образом не умаляют достоинства, а, скорей, отражают интерес к работе Смолобочкина А. В. «*N*-функционализированные аминоацетали в синтезе пяти-, шести-, семичленных азотсодержащих гетероциклических соединений, производных диарилметана и дибензоксантена», которая по актуальности, новизне, научной и практической значимости, полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (в редакции Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г. № 1539), является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для развития органической химии, а именно: развитию химии аминозамещенных ацеталей, а, равно, карбонильных соединений, химических свойств, применению к синтезу сложных молекулярных структур и учению биологической активности полученных соединений. Автор работы, Смолобочкин Андрей Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. - Органическая химия.

Доктор химических наук по специальности 1.4.3 (02.00.03) – Органическая химия, профессор, заведующий кафедрой органической химии химического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»

Аксенов Николай Александрович 14.05.2025

Контактные данные:
Тел.: 8(8652)33-08-56
E-mail: naksenov@ncfu.ru
Адрес официального места работы:
355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1