# О Т З Ы В

официального оппонента на диссертацию 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 являются одним из важнейших классов органических производных, проявляющими, как правило, тот или иной вид биологической активности. Учитывая это, разработка новых, удобных и универсальных методов синтеза азотсодержащих гетероциклов является важной задачей. В качестве предшественников азотсодержащих гетероциклов в работе А.В. Смолобочкина выбраны производные аминоацеталей. Имея в составе как электрофильные, так и нуклеофильные углеродные атомы, эти соединения способны вступать в реакции с широким кругом соединений, в том числе во внутримолекулярные каскадные циклизации с получением полифункциональных производных. Варьирование структуры аминоацеталей позволяет управлять процессом и получать из одного структурного класса исходных соединений очень разнообразные структуры. Вероятно, поэтому в последние годы наблюдается взрывной рост числа публикаций по аминоацеталям в мировой научной литературе. Однако до начала исследований А.В. Смолобочкина реакции аминоацеталей, включающие в себя внутри и межмолекулярные превращения, в ходе которых происходит образование нескольких новых химических связей (каскадные реакции) оставались малоизученными, их подробного исследования не проводилось, а известные реакции такого типа были представлены единичными примерами. Поэтому систематическое изучение реакций аминоацеталей, включая каскадные, безусловно является **важной** и **актуальной** задачей. А учитывая недостаточную разработанность данного

научного направления, можно считать, что представленные в диссертации данные характеризуются значительной научной **новизной**.

В первом (вводном) разделе диссертации представлены общие сведения об актуальности темы исследований, её степени разработанности, формулируются цели и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Описана методология проведения исследования, степень достоверности и апробация результатов, а также положения, выносимые на защиту. На основании представленных данных сделан вывод о важности проведения исследований, связанных с реакционной способностью N-функционализированных производных аминоацеталей и разработкой на их основе метолов синтеза азотсодержащих гетероциклов с потенциальной биологической активностью. Сформулирована **цель** исследования - создание стратегии синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, производных дибензоксантена и диарилметана, основанной на новых реакциях N-функционализированных α-, β- и γ-аминоацеталей с ароматическими, гетероциклическими, фосфорсодержащими нуклеофилами.

Второй раздел диссертации представляет собой обзор литературы на тему «Синтез пирролидинов, имидазолидин-2-онов, тетрагидропиримидин-2-онов, производных диарилметана и дибензоксантена». Представленный обзор непосредственно связан с темой диссертационного исследования и был важен для постановки задачи исследования. В конце обзор сделан обоснованный вывод о том, что исследования в области химии аминоацеталей представляются перспективными с точки зрения синтеза новых азотсодержащих гетероциклических соединений и диарилметанов, в том числе обладающих практически полезными свойствами.

Для достижения поставленных целей автором последовательно решались следующие ***основные задачи***:

1. Разработка метода синтеза новых замещённых пирролидинов с использованием реакции производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина с С- и Р-нуклеофилами.

2. Разработка нового метода синтеза 2,3-дизамещённых хинолинов и 1,2-дигидро-3Н-пиразол[3,4-b]-пиридин-3-онов взаимодействием производных 1,1-диэтоксибутана с анилинами и 3-амино-1-фенил-2-пиразолин-5-оном.

3. Разработка нового метода синтеза 3-арилиден-1-пирролинов, основанного на новой каскадной реакции N-(4,4-диэтоксибутил)иминов. Изучение химических свойств 3-арилиден-1-пирролинов.

4. Разработка метода синтеза новых представителей циклических мочевин: производных имидазолидин-2-она, тетрагидропиримидин-2-она и диазепин-2-она, базирующегося на реакциях производных 3,3-диэтоксипропан-1-амина и 2,2-диметоксиэтан-1-амина, содержащих у атома азота карбоксамидные группы, с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами.

5. Разработка метода синтеза функционализированных производных дибензоксантена и ди(гет)арилметана, основанного на реакциях производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина, 3,3-диэтоксипропан-1-амина и 2,2-диметоксиэтан-1-амина с фенолами и гетероциклическими соединениями.

6. Исследование цитотоксичности полученных соединений.

Наиболее ярким **научно-практическим достижением** работы представляется получение фундаментальных знаний об особенностях реакционной способности N-функционализированных α-, β- и γ-аминоацеталей, а также разработка общей универсальной методологии, позволяющей получать широкий круг неизвестных ранее азотсодержащих гетероциклических соединений, производных дибензоксантена и диарилметана реакциями с азот- и кислородсодержащими гетероциклическими соединениями, фенолами, кетонами и фосфорсодержащими нуклеофилами. Среди безусловных достижений

диссертации следует отметить также:

- предложенный автором универсальный метод синтеза пирролидинов, содержащих во втором положении цикла ароматические, гетероциклические и фосфорорганические заместители, на основе реакции производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина с С- и Р-нуклеофилами;

- впервые обнаруженные региоселективные реакции производных 1,1-диэтоксибутана, содержащих в своём составе атом хлора и сульфонамидный фрагмент, с анилинами и аминопиразолоном, приводящие к формированию дизамещенных хинолинов и 1,2-дигидро-3Н-пиразол[3,4-b]-пиридин-3-онов;

- впервые обнаруженную и изученную каскадную кислотно-катализируемую циклизацию N-(4,4-диэтоксибутил)иминов, приводящую к образованию производных 1-пирролина с экзоциклической двойной связью углерод-углерод;

- разработку метода синтеза новых представителей циклических мочевин: производных имидазолидин-2-она, тетрагидропиримидин-2-она и диазепин-2-она;

- разработку синтетической стратегии одностадийного синтеза получения ранее неизвестных дибензоксантенов, диарилметанов и дигетероарилметанов

Следует отметить высокий теоретический и экспериментальный уровень работы. Автором полученный огромный массив синтетических данных, подробно описанных в экспериментальной части. В обсуждении результатов подробно проанализированы ключевые хемо-, регио- и стереохимические закономерности протекающих реакций, подробно обсуждаются детали установления достаточно сложных структур получаемых объектов с применением широкого круга физико-химических методов, прежде всего ЯМР-спектроскопии, а также РСА. **Достоверность** полученных результатов и выводов обоснована применением для установления структуры продуктов реакций комплекса современных экспериментальных физико-химических методов.

На основании анализа текста работы и публикаций автора можно заключить, что **цель** работы, сформулированная в постановочной части, автором **достигнута**, а сопутствующие ей ***задачи выполнены***. Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются обоснованными.

Работа практически лишена методических, синтетических и серьезных оформительских недостатков. Тем не менее, по диссертации имеются некоторые вопросы и частные замечания:

1. В разделе 2.2.1.1 желательно было бы обсудить предполагаемые причины наблюдаемой диастереоселективности образования соединения **26и** и отсутствия диастереоселективности в иных случаях.
2. С. 97-98, Таблица 2.2: почему используемый растворитель (хлороформ или бензол) влияет на соотношение образующихся диастереомеров бис-пирролидинов в реакции ацеталя **4а** с фенолами?
3. С. 120 диссертации: почему реакция образования соединений **54б-к** (схема 2.35) протекают региоселективно по метильной группе исходного кетона? Это целесообразно было бы пояснить.
4. На схеме 2.56 (с. 147) приводится интересный механизм образования интермедиата **Г** как внутримолекулярного ипсо-замещения в ароматическом цикле. Встречаются ли аналогичные механизмы в литературе или автор впервые предлагает такой путь протекания реакции?
5. В работе имеются опечатки и неудачные выражения (например, «ионизация аминогруппы»– с.92, «пространственная геометрия» - с. 115 и др.), хотя число их невелико.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертационной работы и адекватно отражает полученные результаты и основные положения, выносимые на защиту. Основные результаты, полученные соискателем, изложены в 51 статьях в высокорейтинговых международных научных

журналах первого и второго квартиля, рекомендованных ВАК, и хорошо апробированы на международных и Всероссийских научных конференциях.

Тема и содержание работы соответствуют паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия, а именно пунктам:

1. Выделение и очистка новых соединений.

2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования.

3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

8. Моделирование структур и свойств биологически активных веществ.

10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

**Заключение**

Несмотря на вышеуказанные замечания, диссертация представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу, в которой содержится решение научной проблемы разработки общей стратегии синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений на основе реакций широкого спектра производных аминоацеталей с нуклеофилами различных структурных типов. Совокупность полученных соискателем результатов можно квалифицировать как научное достижение в области органической химии.

Диссертационная работа Смолобочкина Андрея Владимировича «N-функционализированные аминоацетали в синтезе пяти-, шести-, семичленных азотсодержащих гетероциклических соединений, производных диарилметана и дибензоксантена», по своему объему и уровню, актуальности поставленных задач, новизне, достоверности результатов, их практической и научной значимости полностью **соответствует требованиям пунктов 9, 11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации**

**от 24 сентября 2013 года № 842 (в действующей редакции)**, а сам соискатель, Смолобочкин Андрей Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

***Официальный оппонент:***
доктор химических наук по специальности
1.4.3. (02.00.03) Органическая химия,
доцент, профессор кафедры органической химии,
заведующая лабораторией биологически активных
органических соединений
химического факультета федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова»

30 04 2025 г. Белоглазкина Елена Кимовна

Контактные данные: раб. тел.: +7(495)9391234; e-mail: bel@org.chem.msu.ru
Адрес места работы: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

Подпись Белоглазкиной Е.К. заверяю
И.о. декана химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова
профессор РАН Карлов С.С.