О Т З Ы В

официального оппонента

на диссертацию Смолобочкина А.В. «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

Современный уровень развития химической науки, в первую очередь органического синтеза, в процессе создания новых полезных в практическом отношении молекул требует разработки оригинальных синтетических подходов к насыщенным азотистым гетероциклам, в том числе безаннелированным.

Невозможно переоценить значимость проблемы построения гетероциклической системы из открытоцепочечных предшественников универсальными и вариативными методами, и ацетали замещенных аминоальдегидов оказались, как показали работы автора диссертации, своеобразной «палочкой-выручалочкой» на этом пути.

Представленная диссертация, является своевременно выполненным актуальным научным исследованием, поскольку посвящена именно разработке эффективной методологии синтеза гетероциклов на основе новых превращений аминоацеталей. А успешное решение обозначенных в работе задач могло бы способствовать развитию как химии гетероциклических соединений, так и органического синтеза в целом.

Диссертационное исследование выполнено в русле одного из ведущих направлений казанской научной школы органического синтеза - перспективные синтетические платформы в создании практически ценных молекул.

Диссертационная работа Смолобочкина А.В. построена по классической для специальности органическая химия схеме. Диссертация изложена на 439 листах машинописного текста (шрифт 12!), видимо из побуждений поразить оппонентов, содержит список литературы 578!!! наименований.

Такие «библиографические» показатели, как мне представляется, вполне и даже слишком вписываются в неписаные нормативы для докторских диссертаций по химическим наукам.

Рассмотрение любой диссертационной работы начинается с оценки того, насколько корректно ее название. Должен отметить, оно не вызывает возражений, хотя аминоацетали здесь навевают некоторую ассоциацию с N,O-ацеталями.

SCAN AnyScanner

Цели работы в общем соответствует достигнутым в ней результатам, в предложенной автором формулировке не обозначает процесс, нежели результат, как это часто бывает, и не пересекается с поставленными задачами исследования.

После введения, в котором дается общая характеристика работы, следует литературный обзор, изложенный на 68 стр. и посвященный рассмотрению синтеза пирролидинов, имидазолидин-2-онов, тетрагидропиримидин-2-онов, диарилметанов и дибензоксантенов, с указанием достоинств и недостатков известных методов, в котором также излагаются методы получения азотистых гетероциклов из замещенных ацеталей.

Вторая глава диссертации (120 стр.), являющаяся основной, содержит изложение и обсуждение полученных в ходе выполнения исследования результатов.

В первом разделе обсуждения результатов описывается синтез стартовых аминоацеталей, а второй раздел обсуждения включает синтез замещенных пирролидинов путем взаимодействия палитры исходных соединений с С-нуклеофилами (фенолы, хиноны, гетероциклические соединения) и фосфорсодержащими нуклеофилами (диарилхлорфосфины).

В третьем разделе обсуждения, который правомерно выделен в отдельный, автор описывает на основе циклизации *N*-(4,4-диэтоксибутил)-1-арилметаниминов синтез 3-арилиден-1-пирролинов, приводит данные по их реакционной способности при взаимодействии с С-нуклеофилами и карбонильными соединениями, приводящем к получению замещенных пирролидинов.

В следующем разделе обсуждения результатов сообщается о синтезе 2,3-дизамещённых хинолинов и замещенных 1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-она реакцией ацеталей, содержащих два нуклеофильных центра, - производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина, с арильными заместителями у атома азота.

Раздел 5 обсуждения посвящен синтезу и изучению свойств гетероциклов, содержащих уреидный фрагмент, а раздел 6 включает описание синтеза производных диарилметана и дибензоксантена.

Наличие в синтезированных в работе соединениях азотсодержащих гетероциклических фрагментов, встречающихся в структурах большого числа природных соединений и лекарственных препаратов, определила перспективность исследования их биоактивности. И заключительная глава диссертации связана с изложением экспериментального исследования цитотоксичности некоторых из синтезированных соединений, в результате чего выявлены перспективные для дальнейшего изучения молекулы и обозначены пути развития тематики.

В экспериментальной части представлены методики синтеза исходных соединений и продуктов их превращений, а также полное описание их физико-химических характеристик. Эта часть диссертации представлена на 176 стр., по объему занимает 40% рукописи, что свидетельствует о большом

AnyScanner

объеме выполненной синтетической работы и широких границах применимости разработанных синтетических методов.

В ходе выполнения диссертационного исследования Смолобочкиным А.В. был получен целый ряд новых, важных для химического сообщества и очень интересных результатов, которые определяют научную новизну и практическую значимость работы.

В частности, проведено исследование реакционной способности ацеталей *N*-функционализированных аминоальдегидов при взаимодействии с гетероциклическими соединениями, фенолами, кетонами и фосфорсодержащими нуклеофилами, разработан новый метод синтеза 2-замещенных пирролидинов, обнаружена каскадная циклизация *N*-(4,4-диэтоксибутил)иминов до производных 1-пирролина с экзоциклической связью C=C, изучена приводящая к циклическим уреидам реакция производных диалкоксиалкилилмочевин с С-нуклеофилами, разработан комплекс препаративных методов синтеза новых производных азотистых гетероциклов, диарилметанов и дибензоксантенов на основе циклизации *N*-функционализированных аминоацеталей.

Некоторые из синтезированных соединений обладают цитотоксичностью, превышающую препарат сравнения Доксорубицин.

Особо стоит отметить изящное использование «фосфонатной» защиты в синтезе 2-гетарилпирролидинов, а также новую реакцию 1-сульфонил-2-нафтилпирролидинов с раскрытием цикла, приводящую к новым дибензоксантенам, диарилбутанам и каликс[4]резорцинам.

Заключение по итогам работы состоит из 8 пунктов, каждый из которых является осмыслением результатов, полученных в ходе выполнения диссертации.

Выводы корректны, соответствуют экспериментальным данным, достаточно обоснованы, четко сформулированы. Но формулировки выводов и раздела научная новизна во многом совпадают, а это не тождественные понятия.

Диссертационная работа вносит значительный вклад в развитие теоретических представления о реакционной способности и направлениях превращений замещенных ацеталей аминоальдегидов, закономерностях получения гетероциклических структур на их основе.

Достоверность полученных результатов обусловлена грамотным и обоснованным использованием комплекса современных инструментальных методов исследования. Автор для доказательства строения целевых продуктов продуктивно и уместно использует метод РСА.

Из анализа текста диссертации и публикаций автора можно сделать заключение, что цель работы достигнута и все поставленные задачи выполнены.

Развитие тематики мне в первую очередь представляется в распространении разработанных при выполнении диссертации методов на синтез биологически релевантных нерацемических пирролидинов, например, при катализе хиральными кислотами Бренстеда.

SCAN AnyScanner

Оформление представленного в диссертации материала хорошее, претензий к качеству графических материалов не имеется. Диссертация оставляет впечатление логически построенной и завершенной работы. Легко читается, написана грамотным и ясным научным языком, мало опечаток.

Содержание автореферата, как мне представляется, соответствует содержанию диссертации. Реферат лаконично изложен, нормально воспринимается; оформлен на современном уровне.

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

1. Синтез, 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».

Основное содержание диссертации в достаточной степени опубликовано в ведущих отечественных и зарубежных профильных изданиях. На дату написания в WoS - 536 цитирований, H-Index = 13. Защите предшествовала неоднократная апробация на представительных научных конференциях и симпозиумах.

Оценивая работу Смолобочкина А.В., необходимо поставить ряд вопросов и сделать замечания (в порядке появления по мере ознакомления с рукописью).

1. Во введении упоминается о полученном автором патенте, а в автореферате об этом информации нет.
2. Схема 1.12, на стр. 23-24 автор упоминает об образовании энантиомерной смеси, которая бывает либо рацемической, либо скалемической. Откуда в этой реакции взяться *ее*-? То же к схеме 1.13. На стр. 35 рацемат опять назван смесью энантиомеров.
3. Стр. 26, схема 1.17 – неуместное использование понятия региоселективность.
4. Ошибки в схемах 1.47, 2.40 и 2.81.
5. Схема 1.52, стр. 41 - нитроны образуются из замещенных гидроксиламинов, названных автором аминоацеталями.
6. Схема 1.97 – на стр. 65 указывается об образовании смеси диастереомеров *анти-/син-* = 2:1, но на схеме только *анти-*, при чем в виде индивидуального энантиомера.
7. На стр. 98 и далее не указана конфигурация для **31б,в,е,ж**, **32б.в**, **33б,в,ж**. Но РСА для **32а**, **33а,е** дает *R-,S-*.
8. Стр. 111- для **46,** которое само по себе очень привлекательно для дальнейшего синтетического использования, автор не сообщает, известна или нет была такая димеризация.
9. Стр. 114 – не указывается конфигурация 1,2-дизамещенных пирролидинов, степень пирамидальности азота, хотя есть РСА для **48б**. Азот в цикле, барьер инверсии должен быть достаточно высоким.

SCAN AnyScanner

10. Схема 2.30 – удивительна локализация протона в **49а-г**; нужно было бы обосновать из данных РСА **49в**.

11. Исходные субстраты **3** без заместителей в основной цепи. Очень интересно было бы оценить диастереоселективность циклизации при наличии заместителей.

12. Стр.119. Как контролировалась энантиоселективность? В экспериментальной части нет указания приборов для поляриметрии и ВЭЖХ. Удивительно, что образуется рацемат при наличии объемного заместителя. Зачем эксперименты и с *L*-, и с *D*-пролинами.

13. Несколько неудобно для восприятия частое отсутствие выходов на схемах.

14. Схема 2.46 – автор полагает, что в реакционной смеси одновременно присутствуют и AcOH, и HCl. и EtO^-!?

15. Схема 2.56 – удивительна постулируемая автором 1,3-миграция арильного фрагмента. Предлагаемые мной варианты: либо межмолекулярная, что легко доказывается определением порядка реакции по субстрату, либо атака *орто*-положения катионным центром в интермедиате **Г**, что доказывается введением заместителя в бензольное кольцо.

16. В экспериментальной части не указывается, как получены кристаллы для РСА.

14. В списке литературы все русскоязычные журналы указаны в переводной версии.

Замечания не носят принципиального характера, не умаляют значимости и достоинств диссертационного исследования.

В заключение: - диссертационная работа Смолобочкина А.В. является законченным целостным исследованием, отличающимся значительным объемом, оригинальностью, существенными элементами научной новизны и практической значимостью, выполненном на высоком научном уровне с использованием современных методов органического синтеза и идентификации.

Совокупность полученных соискателем научных результатов можно квалифицировать как новые научные знания фундаментального характера, которые являются существенным достижением в области органического синтеза.

Диссертационная работа ФИО «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 А.В., заслуживает присуждения ученой степени доктора

AnyScanner

химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия за существенный вклад в развитие методов органического синтеза.

Официальный оппонент:
Доктор химических наук, профессор
заведующий кафедрой органической химии
ФГБОУ ВО «Самарский государственный
технический университет»

Климочкин Юрий Николаевич

27.05.2025

Контактные данные:
тел.: + 7(846)332-21-22, e-mail: orgchem@samgtu.ru
Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация: 02.00.03 - Органическая химия

Адрес места работы:
443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244
ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
кафедра органической химии
тел.: + 7(846)332-21-22, e-mail: orgchem@samgtu.ru

Подпись Климочкина Юрий Николаевича заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО СамГТУ,
Ю.А.Малиновская

AnyScanner