ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу 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

Диссертационная работа Смолобочкина Андрея Владимировича посвящена разработке 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. При этом заметный акцент в плане синтеза сделан на получение разнообразных производных пирролидина. Стоит отметить, что пирролидиновый цикл – один из наиболее часто встречающихся в структуре лекарственных препаратов гетероциклов. Этот структурный фрагмент входит в состав множества биологически активных соединений, как природных, так и синтетических. Химия пирролидинов, имидазолидин-2-онов, тетрагидропиримидин-2-онов, производных диарилметана и дибензоксантена в последние десятилетия исследуется особенно интенсивно, так как необходима для получения множества препаратов из этих классов соединений, которые широко применяются в настоящее время в медицине. Масштаб цели и сформулированных задач обусловлен потребностью в расширении синтетических возможностей органической химии азотсодержащих гетероциклов для получения уже известных фармацевтически активных соединений и разработки новых потенциальных кандидатов в лекарственные препараты.

Диссертационная работа А.В. Смолобочкина выполнена **в актуальной области**, связанной с разработкой подходов к целенаправленному синтезу новых типов биологически активных азотсодержащих гетероциклических соединений, а также производных диарилметана, дибензоксантена на основе новых функционализированных аминоацеталей. Работа А.В. Смолобочкина является успешным примером разработки оригинального синтетического подхода, основанного на каскадных реакциях N-функционализированных α-, β- и γ-аминоацеталей с С- и Р-нуклеофилами, позволяющего получать широкий круг новых азотсодержащих гетероциклических соединений, производных дибензоксантена и диарилметана, что

является **важным и актуальным** как с точки зрения развития методологии органического синтеза, так и для выявления соединений с перспективой дальнейшего использования.

В диссертации акцентируется внимание на поиске и реализации новых эффективных подходов к синтезу азотсодержащих гетероциклических соединений, диарилметанов и дибензоксантенов, основанных на циклизации N-функционализированных аминоацеталей, при этом соответствующие производные азотсодержащих гетероциклов либо были получены впервые, и соответственно свойства их не были изучены, либо о них было мало сведений, что подчеркивает **высокую степень научной новизны**.

Диссертационная работа изложена на 439 страницах машинописного текста. Она состоит из введения, литературного обзора, представления полученных результатов и их обсуждения, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы из 578 использованных библиографических источников. Она включает 219 схем, 28 рисунков и 20 таблиц. Стоит отдельно отметить, что все графические материалы выполнены очень аккуратно и наглядно, что облегчает восприятие работы. Текст составлен идеально как с грамматической, так и со стилистической точек зрения, видна кропотливая работа по вычитке текста.

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 синтеза новых типов биологически активных азотсодержащих гетероциклических соединений, а также производных диарилметана, дибензоксантена на основе новых функционализированных аминоацеталей.

Первая глава диссертации (литературный обзор) подтверждает актуальность тематики. В обзоре литературы подробно рассмотрены современные подходы к синтезу пирролидинов, имидазолидин-2-онов, тетрагидропиримидин-2-онов, производных диарилметана и дибензоксантена.

Литературный обзор очень подробен и содержит подборку данных по этой теме за последние два десятилетия с акцентом на достижения последних лет. Представленный

материал логично связан с тематикой работы автора и активно используется при обсуждении полученных собственных результатов.

На основе анализа литературных данных автор делает ряд важных заключений о перспективности предложенной методологии на основе аминоацеталей, что открывает широкие возможности для целенаправленного синтеза разнообразных, в том числе ранее неизвестных 2-(гетероциклил)пирролдинов, представляющих практический интерес, в частности с точки зрения их потенциальной биологической активности. Кроме того, разработка новых методов синтеза циклических, полициклических мочевин, в основе которых лежат современные подходы, основанные на новых каскадных, многокомпонентных реакциях, использование методов электрохимической активации, а также эффективных современных металлосодержащих катализаторов, в том числе нанокатализаторов, замена токсичных реагентов на малотоксичные, представляется весьма перспективным направлением исследований современной органической химии. Следует отметить логичный порядок повествования, соответствующий обсуждению результатов, что упрощает анализ представленного материала. Таким образом, представленный обзор очень подробно отражает важность представленных идей, описывает современное состояние химии аминоацеталей и замещённых производных пирролидинов и приемы, с помощью которых автор собирается решать поставленные задачи.

Обсуждение результатов представляет собой цельное полотно повествования, все элементы которого логически вытекают друг из друга. Прежде всего, в нем показаны подходы к синтезу N-функционализированных аминоацеталей и замещённых производных пирролидинов. Данный раздел является ключевым для выстраивания дальнейшей стратегии исследования получения 3-арилиден-1-пирролинов и 3-арилиденпирролидинов, 3-арилиден-1-пирролинов и 3-арилиденпирролидинов, 2,3-дизамещённых хинолинов и производных 1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-она, циклических мочевин, производных диарилметана и дибензоксантена. Наиболее привлекательными в данном случае с точки зрения практики представляются найденные соединения, производные дибензоксантена, содержащие в своём составе фосфониевую группу, и производное дигетарилметана, содержащее хлорацетамидный фрагмент, которые обладают селективной цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток линии HuTu 80, что делает эти классы соединений весьма перспективными для

дальнейшего изучения. Хочу отметить, что работа, не смотря на законченный характер, закладывает основу для дальнейших исследований в данной области.

Наиболее ярким **научно-практическим достижением работы** представляется количество полученных новых соединений (448) и то, что показано, что некоторые из синтезированных структур обладают цитотоксичностью в отношении клеточных линий M-Hela, HuTu-80, сопоставимую или превышающую препарат сравнения Доксорубицин. Особо стоит отметить, что разработан универсальный метод синтеза ранее неизвестных 1,2-дизамещённых пирролидинов, основанный на кислотно-катализируемом взаимодействии производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина с кислород- и азотсодержащими гетероциклическими соединениями, фенолами, кетонами, фосфинистыми кислотами, диарилхлорфосфинами. Впервые на основе реакции ацеталей, содержащих в своём составе атом хлора и сульфонамидный фрагмент, с анилинами и аминопиразолоном в одну стадию получены замещённые хинолины и 1,2-дигидро-3H-пиразол[3,4-b]-пиридин-3-оны. Разработан простой и удобный в реализации метод синтеза ранее неизвестных циклических мочевин – тетрагидропиримидин-2-онов и имидазолидин-2-онов, диазепин-2-онов, базирующийся на кислотно-катализируемой реакции уреидоацеталей с фенолами и гетероциклическими соединениями. Разработан метод синтеза большого ряда новых функционализированных ди(гет)арилметанов и дибензоксантенов взаимодействием соответствующих производных α-, β-, γ-аминоацеталей с различными фенолами и гетероциклическими соединениями в присутствии трифторуксусной кислоты.

В работе впервые проведено систематическое исследование реакционной способности N-функционализированных производных 2,2-диметоксиэтан-1-амина, 3,3-диэтоксипропан-1-амина и 4,4-диэтоксибутан-1-амина в присутствии азот- и кислородсодержащих гетероциклических соединений, фенолов, кетонов и фосфорсодержащих нуклеофилов. Варьирование структуры исходных N-функционализированных аминоацеталей и нуклеофилов позволило получить либо азотсодержащие гетероциклические соединения, либо производные дибензоксантена и диарилметана.

Разработан универсальный метод синтеза пирролидинов, содержащих во втором положении цикла ароматические, гетероциклические и фосфорорганические заместители, на основе реакции производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина с C- и P-

нуклеофилами. Установлено влияние электроноакцепторного заместителя у атома азота на результат гетероциклизации.

В результате всех проведенных исследований разработана синтетическая стратегия одностадийного синтеза получения ранее неизвестных дибензоксантенов, диарилметанов и дигетероарилметанов с использованием реакции функционализированных производных аминоацеталя с фенолами и кислородсодержащими гетероциклическими соединениями. Предложенный автором модульный метод сборки целевых соединений отличается доступностью реагентов, мягкими условиями и возможностью вводить в структуру целевой молекулы необходимые функциональные группы. Все вышеперечисленное не оставляет сомнений **в научной новизне и практической значимости** работы.

Следует подчеркнуть высокий теоретический и экспериментальный уровень работы. В обсуждении результатов подробно проанализированы ключевые закономерности протекающих реакций, подробно обсуждаются детали установления достаточно сложных структур получаемых объектов с применением широкого круга физических методов.

Достоверность полученных результатов и выводов обоснована применением для установления структуры продуктов реакций комплекса современных экспериментальных физико-химических методов: спектроскопии ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P, 2D ЯМР, ИК, масс-спектрометрии, элементного и рентгеноструктурного анализа. Методологически работа выполнена на высоком уровне, использованы все необходимые подходы и инструменты. Качество данных в равной степени с набором использованного инструментария не оставляет сомнений в выводах, сделанных в работе.

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

1. Схема 2.8 (стр.86) вызывает вопросы. Судя по ней, из соединений **12а,б** при обработке этанолом каким-то образом выделяется триметилэтоксисилан. Очевидно, данная схема слишком перегружена, малоинформативна и требует разбивки как минимум на две, чтобы избежать двусмысленности и сделать изложенную в ней информацию ясной для понимания.

2. Согласен с формулировкой заключения автора по разделу 2.1 «…исходные N-функционализированные аминоацетали получаются из коммерчески доступных аминоацеталей в одну или две стадии. Синтезированные структуры представляют собой прекрасную платформу для дальнейшего создания перспективных полифункциональных соединений.». Однако если рассмотреть выходы получаемых аминоацеталей, возникает вопрос – почему в случае соединений **15а-к** наблюдаются умеренные выходы 35-40%. Учитывая, что мочевины **15а-д,и,к** в индивидуальном виде не выделялись, хотелось бы понимать, с чем связаны столь низкие значения выходов: с недостаточной полнотой протекания реакции или с образованием побочных продуктов?

3. В разделе 2.2.1.1.2. автор констатирует, что «Следует отметить, что замещение в 2,7-нафталиндиоле протекает только в положение 1 нафталиновой системы, и образования 1,8-дизамещенных продуктов нами не наблюдалось даже при использовании избытка ацеталя. Вероятно, это связано со стерическими затруднениями, создаваемыми пирролидин-1-сульфониловым фрагментом». Однако в работе не приведено ни схематическое постадийное протекание реакции, ни сравнение стерических затруднений, создаваемых другими заместителями. Не хватает графического описания выдвигаемой гипотезы. Кроме этого, возникает вопрос – есть ли вероятность того, что продукты замещения во второе положение не были выделены из реакционной смеси?

4. После изучения свойств нафтолов автор переходит к изучению многоатомных фенолов, имеющих два реакционноспособных положения в ароматическом цикле, – резорцин, 2-метилрезорцин и пирогаллол. Все три продукта взаимодействия этих фенолов с *N*-(4,4-диэтоксибутил)-4-метилфенилсульфониламидом **4а** в хлороформе были выделены в виде смеси диастереомеров. Оказалось, что замена растворителя на бензол значительно меняет стереоселективность протекания реакции. Хотелось бы услышать гипотезы автора о том, как влияет природа растворителя на предполагаемый механизм реакции?

5. Не совсем понятно, почему диссертант называет предполагаемую последовательность протекания стадий превращения ацетона, изображенную на схеме 2.38, предполагаемым механизмом? Далее на схеме 2.39 одна из стадий схемы рассматривается более подробно с указанием возможных механизмов протекания

превращений. Что автор вкладывает понятие «механизм реакции?». ИЮПАК утверждает – «Нецелесообразно использовать термин механизм для описания утверждения вероятной последовательности в наборе ступенчатых реакций. Это следует называть последовательностью реакции, а не механизмом».

Однако отмеченные недостатки не изменяют общего положительного впечатления о диссертационной работе. Диссертация представляет законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком научном уровне. Результаты исследования по теме диссертации докладывались на российских и международных научных конференциях. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертационной работы и адекватно отражает полученные результаты и основные положения, выносимые на защиту. Основные результаты, полученные соискателем, изложены в 51 статье в высокорейтинговых международных научных журналах первого и второго квартилей, рекомендованных ВАК, и хорошо апробированы на международных и Всероссийских научных конференциях. Андрей Владимирович является соавтором двух обзоров в журнале «Успехи химии».

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

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

3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Заключение

Несмотря на вышеуказанные замечания, диссертация представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу, в которой разработана новая стратегия синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений (пирролидинов, 1-пирролинов, имидазолидин-2-онов, тетрагидропиримидин-2-онов, диазепин-2-онов, хинолинов, пиразолопиридин-3-онов), производных диарилметана и дибензоксантена, основанная на реакциях N-функционализированных аминоацеталей с азот- и кислородсодержащими гетероциклическими соединениями, фенолами, кетонами, фосфорсодержащими нуклеофилами. Совокупность полученных соискателем результатов можно квалифицировать как крупное 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
заведующий кафедрой органической и медицинской
химии Хим
ФГАОУ ВО
университет
1.4.3. (02.00
профессор, Стойков Иван Иванович

26.05.2025

Наименован иволжский) федеральный университет», Химический институт им. А.М. Бутлерова
Адрес: 420008, г. Казань. ул. Кремлевская, 18

Контактные данные: раб.тел. +7(843)233-72-41,
электронный адрес: ivan.stoikov@mail.ru
Почтовый адрес: 420008, г. Казань. ул. Кремлевская, 18, ХИимБ КФУ