Утверждаю
Директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
Академик РАН, доктор химических наук

_____ Терентьев А.О.
« 30 » мая 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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 А.В. посвящена разработке новых подходов к синтезу функционализированных производных пяти-, шести- и семичленных азотсодержащих гетероциклических соединений, а также производных диарилметана и дибензоксантена на основе последовательных малостадийных трансформаций аминоацеталей. Исходные субстраты, выбранные диссертантом для построения работы, *N*-функционализированные аминоацетали относятся к амбифильным и практически значимым химическим соединениям, обладающим как минимум одним электрофильным и одним нуклеофильным центром в своей структуре. Благодаря такому строению, эти субстраты представляют собой ценные

блоки для конструирования разнородных гетероциклических структур различного типа сложности. Важно также отметить, что разработка направленных и селективных подходов к сборке различных гетероциклических структур на основе трансформаций аминоацеталей несет и важную практическую значимость, поскольку открывает возможности синтеза ценных фармацевтических блоков для нужд медицинской химии и поиска новых лекарственных средств.

Диссертационная работа Смолобочкина А.В. построена традиционным образом, состоит из введения, трех глав, включающих аналитический обзор литературы, обсуждение результатов, включающее исследуемые подходы к трансформациям *N*-функционализированных аминоацеталей, экспериментальную часть, выводы, а также списка цитируемой литературы, насчитывающего 578 наименований.

Литературный обзор содержит объем сведений, необходимых и достаточных для понимания целей и задач исследования. Обзор логически разделен на три подраздела. Первый подраздел посвящен рассмотрению методов синтеза производных пирролидина и включает как методы введения заместителей в пирролидиновый цикл, так и способы сборки гетероциклического ядра. Второй подраздел литературного обзора содержит данные по методам синтеза производных имидазолидин-2-она, тетрагидропиримидин-2-она и диазепин-2-она. Эти гетероциклические структуры объединяет их принадлежность по своим химическим свойствам к классу циклических мочевин. Наконец, третий подраздел включает в себя рассмотрение наиболее современных данных по синтезу производных диарилметана и дибензоксантена. Таким образом, Смолобочкин А.В. рассматривает основные литературные методы получения целевых молекулярных систем и логично подводит читателя непосредственно к сути проводимых им исследований.

В **обсуждении результатов** подробно представлены все этапы работы, включая синтез исходных *N*-функционализированных аминоацеталей (раздел

2.1) и разработку подходов к их направленным трансформациям (разделы 2.2-2.6). Раздел 2.2 посвящен созданным Смолобочкиным А.В. методам синтеза замещенных производных пирролидина на основе взаимодействия производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина с *C*- и *P*-нуклеофилами, кетонами и гетероциклическими нуклеофилами. В разделе 2.3 представлены результаты работы по синтезу 3-арилиден-1-пирролинов посредством циклизации *N*-(4,4-диэтоксибутил)-1-арилметаниминов, а также изучена реакционная способность впервые синтезированных гетероциклических структур. Раздел 2.4 содержит данные по разработке метода синтеза 2,3-дизамещённых хинолинов и производных 1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-она на основе трансформации производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина, содержащих у атома азота арильные заместители, т.е. в качестве субстратов использовались функционализированные аминоацетали, включающие один электрофильный и два нуклеофильных центра. Разделы 2.5 и 2.6 посвящены разработанным методам синтеза циклических мочевин и производным диарилметана и дибензоксантена. Наконец, раздел 2.7 содержит экспериментальные данные по цитотоксичности ряда впервые синтезированных соединений в отношении клеточных линий рака человека.

Экспериментальная часть диссертации содержит методики синтеза всех полученных соединений, включая спектральные и аналитические данные. **Достоверность** полученных в работе результатов определяется набором независимых физико-химических методов исследования (спектроскопия ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P, а также двумерная спектроскопия ЯМР, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный и рентгеноструктурный анализ), которые были использованы диссертантом при выполнении работы.

Научная и практическая значимость диссертационной работы не вызывают сомнений. Она обоснована реализацией комплекса эффективных для практической реализации методов синтеза новых азотсодержащих гетероциклических соединений, диарилметанов и дибензоксантенов

основанных на циклизации *N*-функционализированных аминоацеталей. В ходе работы Смолобочкин А.В. получил следующие основные результаты,

- 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;

- 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;

- Впервые обнаружены и изучены 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-3*H*-пиразол[3,4-*b*]-пиридин-3-онов;

- Впервые обнаружена и изучена каскадная кислотно-катализируемая циклизация *N*-(4,4-диэтоксибутил)иминов, приводящая к образованию производных 1-пирролина с экзоциклической C=C связью;

- Впервые осуществлено систематическое изучение кислотно-катализируемой реакции производных 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевин и 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевин с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами, приводящей к циклическим мочевинам (имидазолидин-2-онам, тетрагидропиримидин-2-онам и диазепин-2-онам);

- Обнаружена реакция 1-сульфонил-2-нафтилпирролидинов, сопровождающаяся раскрытием тетрагидропиррольного цикла, приводящая к новым дибензоксантенам, диарилбутанам и каликс[4]резорцинам, содержащим сульфонамидный фрагмент.

Изложенное выше позволяет считать теоретические и практические результаты диссертации **достоверными и значимыми**, автор успешно решил все поставленные в работе задачи.

В качестве отдельных замечаний, не влияющих на общее благоприятное впечатление от рецензируемой работы, стоит отметить следующие:

1. При рассмотрении механизма образования 3-арилиден-1-пирролинов автор работы предполагает генерацию дикатионного интермедиата Б (схема 2.56 диссертации и схема 24 автореферата). Тем не менее, нельзя исключить вероятность внутримолекулярной миграции протона с иминиевого катиона на ацетальный фрагмент, что после элиминирования этанола и повторного протонирования имина приведет к формированию интермедиата В. Рассматривал ли автор возможность проведения экспериментов с мечеными атомами, например, проведение синтеза 3-арилиден-1-пирролинов в смеси дейтерированной трифторуксусной кислоты и дейтерохлороформа?

2. Использовал ли автор в ходе своих исследований в качестве С-нуклеофилов различные 1,3-дикарбонильные соединения (ацетилацетон, ацетоуксусный эфир, димедон, кислота Мельдрума, индандион, и т.д.)?

3. Достаточно большое количество реакций автор проводит с использованием трифторуксусной кислоты. Чем обусловлено такая универсальность?

4. Впервые синтезированные соединения под общими номерами **3-5, 8, 10, 12, 13, 15, 18, 19** не содержат данных элементного анализа или масс-спектрометрии высокого разрешения.

5. При описании масс-спектров в экспериментальной части автор указывает два метода ионизации: MALDI и ESI, при этом в преамбуле экспериментальной части отсутствует описание масс-спектрометра MALDI. Кроме того, во всех случаях значения молекулярных ионов указаны с точностью до целого значения или до десятого знака после запятой. Поскольку эти значения не отвечают масс-спектрометрии высокого разрешения, то следовало бы также привести данные элементного анализа для этих соединений.

6. В диссертации отсутствует традиционный список сокращений и

условных обозначений (хотя в тексте работы их немного).

Сделанные замечания не принципиальны и не снижают достоинств и хорошего впечатления от диссертационной работы. С результатами диссертационной работы Смолобочкина А.В. целесообразно ознакомить основные научные центры, занимающиеся вопросами органической и гетероциклической химии: химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева и др.

Заключение. Диссертация А.В. Смолобочкина является завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором осуществлена разработка общего синтетического подхода, позволяющего получать широкий круг неизвестных ранее азотсодержащих гетероциклических соединений, производных дибензоксантена и диарилметана, основанный на новых каскадных реакциях *N*-функционализированных α-, β- и γ-аминоацеталей с азот- и кислородсодержащими гетероциклическими соединениями, фенолами, кетонами и фосфорсодержащими нуклеофилами. **Научная новизна работы, ее практическая ценность, достоверность и теоретическая значимость** полученных результатов подтверждены публикацией 51 статьи (в том числе, 12 обзорах) в международных рецензируемых научных журналах. Результаты работы **апробированы** на различных всероссийских и международных научных конференциях. Автореферат и опубликованные печатные работы полностью отражает содержание диссертации.

Таким образом, диссертационная работа «*N*-функционализированные аминоацетали в синтезе пяти-, шести-, семичленных азотсодержащих гетероциклических соединений, производных диарилметана и

дибензоксантена» соответствует требованиям пп. № 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (в последней редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Смолобочкин Андрей Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Отзыв составлен доктором химических наук (специальность 02.00.03 (1.4.3) – Органическая химия) Ферштатом Леонидом Леонидовичем. Отзыв на диссертационную работу А.В. Смолобочкина заслушан и утвержден на коллоквиуме лаборатории азотсодержащих соединений № 19 ИОХ РАН (протокол № 4 от 29 мая 2025 г.).

Зав. лабораторией азотсодержащих соединений №19
ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН
Доктор химических наук
по специальности
02.00.03 (1.4.3) – Органическая химия Ферштат Леонид Леонидович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, 119991, г. Москва, Ленинский просп., 47
Телефон: +7-499-135-53-26
e-mail: fershtat@ioc.ac.ru

Подпись д.х.н. Ферштата Л.Л. удостоверяю
Ученый секретарь ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН
К.х.н. И. К. Коршевец