ЗАКЛЮЧЕНИЕ
диссертационного совета **24.1.225.01,** созданного на базе
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
по диссертации на соискание ученой степени доктора наук

Аттестационное дело №_____

Решение диссертационного совета от 18 июня 2025 г., протокол № 17

о присуждении Смолобочкину Андрею Владимировичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора химических наук.

Диссертация **«***N*-функционализированные аминоацетали в синтезе пяти-, шести-, семичленных азотсодержащих гетероциклических соединений, производных диарилметана и дибензоксантена**»** по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 17 марта 2025 года, протокол № 9, диссертационным советом 24.1.225.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (ФИЦ КазНЦ РАН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 420111, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2/31, приказ Минобрнауки РФ № 553/нк от 23.05.2018.

Соискатель, **Смолобочкин Андрей Владимирович**, 17.07.1989 года рождения. В 2012 году с отличием окончил Ульяновский государственный педагогический университет имени И.Н. Ульянова. Проходил обучение в аспирантуре ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» с 2012 года по 2015 год по специальности 02.00.03 - Органическая химия. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата наук «Взаимодействие γ-уреидоацеталей с фенолами: синтез 2-арилпирролидинов, линейных и макроциклических полифенолов» защитил в июне 2015 г. в диссертационном совете Д 022.005.01 при ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН. С 2015 года работает в лаборатории

элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН. В настоящее время работает там же на должности старшего научного сотрудника.

Диссертация выполнена в лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Научный консультант – доктор химических наук Газизов Альмир Сабирович, ведущий научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Официальные оппоненты:

Белоглазкина Елена Кимовна – доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией биологически активных органических соединений, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, г. Москва;

Стойков Иван Иванович – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической и медицинской химии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань;

Климочкин Юрий Николаевич – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии, Самарский государственный технический университет, г. Самара

дали положительные отзывы на диссертацию.

В отзывах имеются следующие вопросы и замечания:

Белоглазкина Е.К.: *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 реакции 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?*

Стойков И.И.: *1. 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?*

2. В разделе 2.2.1.1.2. автор констатирует, 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?

3. Все три продукта взаимодействия резорцина, 2-метилрезорцина и пирогаллола 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?

4. 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».

Климочкин Ю.Н.: *1. Во введении упоминается о полученном автором патенте, а в автореферате 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 ей? То же к схеме 1.13. На стр. 35 рацемат опять назван смесью энантиомеров.

3. Схема 1.97 – на стр. 65 указывается об образовании смеси диастереомеров анти-/син- = 2:1, но на схеме только анти-, при чём в виде индивидуального энантиомера.

4. Стр. 111 – для соединения ***46****, которое само по себе очень привлекательно для дальнейшего синтетического использования, автор не сообщает, известна или нет была такая димеризация.*

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

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

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

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

9. Схема 2.56 – удивительна постулируемая автором 1,3-миграция арильного фрагмента. Предполагаемые 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.*

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

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

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (г. Москва) – в своем положительном заключении, составленном и подписанном доктором химических наук, заведующим лабораторией азотсодержащих соединений № 19 Ферштатом Леонидом Леонидовичем, указал следующие замечания и вопросы: *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 исключать вероятность внутримолекулярной миграции протона с иминиевого катиона на ацетальный фрагмент, что после элиминирования этанола и повторного протонирования имина приведёт к формированию интермедиата* ***В****. Рассматривал ли автор возможность проведения экспериментов с мечеными атомами, например, проведения 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 обусловлена 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).

Отмечено также, что «замечания не принципиальны и не снижают достоинств и хорошего впечатления от диссертационной работы». «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…».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается общностью тематики исследования по диссертационной работе и областью научных интересов как ведущей организации, так и

официальных оппонентов, являющихся ведущими специалистами в области органической химии.

На автореферат диссертации поступило 5 отзывов, все положительные.

Отзывы получены от:

1) д.х.н., профессора Шкляева Ю.В. (Институт технической химии УрО РАН), *без замечаний*;

2) д.х.н., доцента Доценко В.В. (Кубанский государственный университет), *без замечаний*;

3) д.х.н., профессора Постникова П.С. (Национальный исследовательский Томский политехнический университет), *без замечаний*;

4) д.х.н., профессора Вараксина М.В. (Химико-технологический институт УрФУ), *в отзыве отмечено отсутствие обсуждения причин существенных различий в значениях выхода продукта. Применялись ли расчётные методы для подтверждения предположенного механизма образования 3-арилиден-1-пирролинов* ***48****? Чем обусловлен выбор соединений для изучения фармакологической активности? Проводили ли in silico исследования при оценке противоопухолевой активности?*

5) д.х.н., профессора Аксёнова Н.А. (Северо-Кавказский федеральный университет), *в отзыве отмечено, что на схеме 1 не приведён 2-метилрезорцин. Приводит ли такая реакция к образованию нежелательных продуктов или он не был опробован? Возможно ли, осуществить сборку 7-членного неконденсированного цикла или превращение будет протекать исключительно по пути образования пиррольного цикла? По какой причине на схемах 46,49 вместо ацеталей использовались их продукты реакции с фенолами?*

Соискатель является соавтором 98 статей, в том числе по теме диссертации 51 статей, опубликованных в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Все работы написаны соискателем в соавторстве с другими исследователями. Личный вклад соискателя заключается в планировании, обсуждении и интерпретации

результатов исследований, выполнении значительной части экспериментальных работ, а также в написании и оформлении публикаций.

Диссертационная работа не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Наиболее значимые опубликованные работы соискателя:

1. **Smolobochkin, A.V.** Tandem intramolecular cyclisation/1,3-aryl shift in N-(4,4-diethoxybutyl)-1-arylmethanimines (Kazan reaction): synthesis of 3-benzylidene-1-pyrrolines / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, A.S. Melyashova, J.K. Voronina, A.G. Strelnik, S.Z. Vatsadze, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, O.A. Fedorova, O.G. Sinyashin // RSC Adv. - 2017. - V. 7, № 80. - P. 50955–50960.

2. Rizbayeva, T.S. One-step synthesis of functionalized pyrazolo[3,4-b]pyridines via ring opening of the pyrrolinium ion / T.S. Rizbayeva, **A.V. Smolobochkin**, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, V.V. Syakaev, D.P. Gerasimova, O.A. Lodochnikova, S.V. Efimov, V.V. Klochkov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // J. Org. Chem. - 2023. - V. 88, № 16. - P. 11855–11866.

3. **Smolobochkin, A.V**. Nucleophilic cyclization/electrophilic substitution of (2,2-dialkoxyethyl)ureas: highly regioselective access to novel 4-(het)arylimidazolidinones and benzo[*d*][1,3]diazepinones / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, N.K. Otegen, J.K. Voronina, A.G. Strelnik, A.I. Samigullina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Synthesis. - 2020. - V. 52, № 21. - P. 3263–3271.

4. **Смолобочкин, А.В.** Успехи в синтезе гетероциклов, содержащих эндоциклический мочевинный фрагмент / А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик, О.Г. Синяшин // Успехи химии. - 2021. - Т. 90, № 3. - С. 395–417.

5. **Смолобочкин, А.В.** Реакции азотсодержащих гетероциклических соединений, протекающие с раскрытием кольца / А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик, О.Г. Синяшин // Успехи химии. - 2019. - Т. 88, № 11. - С. 1104–1127.

6. **Smolobochkin, A.V.** Acid-catalyzed intramolecular imination / nucleophilic trapping of 4-aminobutanal derivatives: one-pot access to 2-

(pyrazolyl)pyrrolidines / A.V. Smolobochkin, T.S. Rizbayeva, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, A.B. Dobrynin, A.V. Gildebrant, A.G. Strelnik, I.S. Sazykin, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, M.A. Sazykina // European J. Org. Chem. - 2019. - № 33. - P. 5709–5719.

7. **Smolobochkin, A.** Discovery of di(het)arylmethane and dibenzoxanthene derivatives as potential anticancer agents / A. Smolobochkin, D. Niyazova, A. Gazizov, M. Syzdykbayev, A. Voloshina, S. Amerhanova, A. Lyubina, M. Neganova, Y. Aleksandrova, O. Babaeva, J. Voronina, N. Appazov, O. Sinyashin, I. Alabugin, A. Burilov, M. Pudovik // Int. J. Mol. Sci. - 2024. - V. 25, № 12. - e6724.

8. **Smolobochkin, A.V.** Synthesis of substituted tetrahydropyrimidin-2-ones through nucleophilic cyclization / electrophilic substitution of 1-(3,3-diethoxypropyl)urea with C-nucleophiles / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, L.J. Yakhshilikova, N.A. Sidlyaruk, A.R. Khamatgalimov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Tetrahedron. - 2022. - V. 120. - e132874.

Диссертационный совет отмечает, что в результате проведенных соискателем исследований **разработаны** научные основы нового подхода, позволяющего получать широкий круг неизвестных ранее азотсодержащих гетероциклических соединений, производных дибензоксантена и диарилметана, основанного на новых каскадных реакциях *N*-функционализированных α-, β- и γ-аминоацеталей с азот- и кислородсодержащими гетероциклическими соединениями, фенолами, кетонами и фосфорсодержащими нуклеофилами. Предложенный подход к синтезу целевых соединений отличается доступностью реагентов, мягкими условиями и возможностью вводить в структуру целевой молекулы различные функциональные группы.

В ходе выполнения работ:

- **предложен** универсальный метод синтеза замещённых пирролидинов в условиях кислотно-катализируемой реакции производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина, содержащих у атома азота электроноакцепторные заместители, с *C*- и *P*-нуклеофилами;

- **обнаружена** новая реакция ацеталей, содержащих в своём составе атом хлора и сульфонамидный фрагмент, с анилинами и аминопиразолоном, позволяющая в одну стадию региоселективно получать конденсированные производные пиридина – 2,3-дизамещённые хинолины и 1,2-дигидро-3*H*-пиразол[3,4-*b*]-пиридин-3-оны;

- **обнаружена** новая каскадная реакция *N*-(4,4-диэтоксибутил)иминов, осуществляемая в кислой среде с образованием солей 3-арилиден-1-пирролиния. Показано, что соли 3-арилиден-1-пирролиния реагируют с фенолами, кетонами, гидроксинафтохинонами, гетероциклическими соединениями, с образованием неизвестных ранее 3-арилиденпирролидинов.

- **разработан** метод синтеза новых циклических мочевин – производных имидазолидин-2-она, тетрагидропиримидин-2-она и диазепин-2-она, на основе кислотно-катализируемой реакции 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевин и 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевин с *C*-нуклеофилами (фенолы и гетероциклические соединения);

- **разработан** одностадийный метод синтеза новых функционализированных дибензоксантенов и ди(гетеро)арилметанов на основе кислотно-катализируемой реакции производных α-, β- и γ-аминоацеталей с фенолами и гетероциклическими соединениями. Этот подход существенно расширяет круг получаемых производных дибензоксантена и ди(гетеро)арилметана, благодаря возможности варьирования нуклеофила и заместителей у атома азота;

- **обнаружена** реакция 1-сульфонил-2-нафтилпирролидинов в присутствии трифторуксусной кислоты с фенолами, протекающая с раскрытием гетероцикла, что приводит к не описанным ранее дибензоксантенам, диарилбутанам и каликс[4]резорцинам. Установлено, что направление реакции определяется количеством используемой кислоты;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что

- 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. Установлено, что варьирование структуры исходных *N*-функционализированных аминоацеталей (длина полиметиленового спейсера, заместитель у атома азота) и нуклеофилов позволяет получить либо пяти-, шести-, семичленные азотсодержащие гетероциклические соединения, либо производные дибензоксантена и диарилметана;

- осуществлено систематическое изучение реакции производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина с *C*- и *P*-нуклеофилами, позволяющей получать замещённые пирролидины;

- впервые обнаружены региоселективные реакции производных 1,1-диэтоксибутана, содержащих в своём составе атом хлора и сульфонамидный фрагмент, с анилинами и аминопиразолоном, приводящие к формированию 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 3-арилиден-1-пирролина;

- 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).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработан комплекс эффективных методов синтеза новых азотсодержащих гетероциклических соединений, диарилметанов и дибензоксантенов, основанных на циклизации *N*-функционализированных аминоацеталей. В результате проведенного исследования получено 448 новых соединения и показано, что некоторые из синтезированных структур обладают цитотоксичностью в отношении клеточных линий M-Hela, HuTu-80, сопоставимой или превышающей препарат сравнения Доксорубицин. Выявлено соединение-лидер с

полулетальной дозой 1.9 μM и индексом селективности 73 в отношении HuTu 80.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что: достоверность полученных результатов подтверждается использованием большого ряда современных физико-химических методов: спектроскопии ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P, 2D ЯМР, ИК, масс-спектрометрии, элементного и рентгеноструктурного анализа.

Личный вклад соискателя:

Автором совместно с научным консультантом сформулированы цели, задачи и направления исследования. Диссертант непосредственно участвовал в планировании и организации научного исследования, проведении экспериментов, обработке, обсуждении, интерпретации и обобщении результатов диссертационной работы. Выводы работы, отраженные в научных публикациях, базируются на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Автор руководил научно-исследовательской работой студентов, магистрантов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

В ходе защиты критических замечаний высказано не было. Соискатель Смолобочкин А.В. аргументированно ответил на все задаваемые в ходе заседания вопросы.

На заседании 18 июня 2025 года диссертационный совет принял решение присудить Смолобочкину Андрею Владимировичу ученую степень доктора химических наук за совокупность полученных результатов, которые можно квалифицировать как научное достижение в области химии гетероциклических соединений, которое заключается в создании и успешной реализации новой стратегии синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений (пирролидинов, 1-пирролинов, имидазолидин-2-онов,

тетрагидропиримидин-2-онов, диазепин-2-онов, хинолинов, пиразолопиридин-3-онов), производных диарилметана и дибензоксантена, основанной на реакциях *N*-функционализированных аминоацеталей с азот- и кислородсодержащими гетероциклическими соединениями, фенолами, кетонами, фосфорсодержащими нуклеофилами.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали за – 18, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя совета

д.х.н., доцент Вячеслав Энгельсович Семенов

Ученый секретарь совета

к.х.н. Асия Васильевна Торопчина

18.06.2025