

## ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры органической и медицинской химии Казанского (Приволжского) федерального университета, члена-корреспондента РАН, доктора химических наук Антипина Игоря Сергеевича на диссертационную работу Голубенковой Александры Сергеевны «Домино-реакции циклических амидинов и электронодефицитных алкинов», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Разработка удобных путей синтеза гетероциклических молекул, потенциально обладающих биологической активностью, из простых предшественников представляет собой чрезвычайно актуальную задачу. В современном органическом синтезе акцент делается на поиске атом-экономичных методов, позволяющих практически без потерь получить целевую молекулу, желательно содержащую при этом уникальный набор функциональных групп. Техническая простота и эффективность синтетических методов, а также возможность проведения нескольких стадий без изменения условий исключительно важны с точки зрения требований, предъявляемых промышленностью. Данным условиям, вне всякого сомнения, отвечают домино-реакции. Другой немаловажный момент – создание ключевого синтетического интермедиата, который при варьировании условий открывает доступ к различным структурным типам, позволяя создавать молекулярное разнообразие. В связи с этим **актуальность** диссертационной работы Голубенковой А.С. «Домино-реакции циклических амидинов и электронодефицитных алкинов» не вызывает сомнений.

В ходе выполнения диссертационного исследования А.С.Голубенковой был получен ряд новых важных и интересных синтетических результатов, которые определяют **научную новизну и практическую значимость работы** – получен принципиально новый класс N-винилпропаргиламинов, детальное изучение свойств которого в различных условиях выявило уникальные возможности их

домино-трансформаций в широкий спектр ранее недоступных моно и бициклических производных пиррола и пиридина.

Диссертационная работа изложена на 252 страницах машинописного текста и содержит 119 схем, 25 таблиц и 7 рисунков. Она построена классической схеме и состоит из введения, трех глав: обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части; выводов, а также списка цитируемой литературы, включающего 174 наименования.

Во введении автор обосновывает актуальность выполненного исследования, указывает его цель и задачи, демонстрирует научную новизну и практическую значимость полученных результатов, их апробацию.

Обсуждению результатов исследования предшествует литературный обзор на 50 страницах. В данном разделе систематизированы и обобщены сведения о синтетических возможностях применения N-пропаргил β-енаминов и енаминоэфиров в синтезе аза-гетероциклов. Литературный обзор дает комплексное представление о достижениях в этой области органической химии за последние 16 лет. Таким образом, анализ литературных сведений позволил диссертанту определить направление и актуальность собственных исследований при постановке экспериментальных задач.

Вторая глава диссертации (52 стр.) посвящена обсуждению собственных результатов исследования, изложена логично, логично структурирована и начинается с описания синтеза циклических амидинов, исходных соединений диссертационного исследования.

Как отмечалось выше, главным лейтмотивом исследований диссертационной работы Голубенковой Александры Сергеевны является изучение домино-реакций циклических амидинов и терминальных электронодефицитных алкинов, а также анализ путей трансформаций образующихся интермедиатов.

Систематическое исследование домино-реакций между циклическими амидинами (2-имидазолинами и 1,4,5,6-тетрагидропиримидинами) и терминальными электронодефицитными алкинами позволило определить границы применения амидинов по нуклеофильности. Полученные аддукты

представляют собой *N*-пропаргил β-енамины и енаминоэфиры, при этом атом азота также является частью циклического аминаля, что ранее описано в литературе не было.

Диссертант тщательно проанализировала поведение 1,2,2,3-тетразамещенных имидазолидинов в различных условиях, в том числе при нагревании, с применением кислотного и основного катализа. Было показано, что при кипячении в *o*-ксилоле с доступом кислорода воздуха аддукты циклических амидинов и терминальных алкинов превращаются в тетразамещенные пирролы, определено влияние характера заместителя при атоме азота на направление реакции. В то же время нагревание аддуктов в анаэробных условиях приводит к пирроло[1,2-*a*]пиразинам. Фактически, результат реакции зависит от наличия окислителя – кислорода воздуха, что делает возможным переключение между пирролами и пирроло[1,2-*a*]пиразинами.

В присутствии протонных кислот аддукты амидинов, содержащих алифатический заместитель при атоме азота, и эфиров пропиоловой кислоты претерпевают перегруппировку с образованием пиридиновых солей, которые при дальнейшей обработке способны к циклизации в имидазо[1,2-*a*]пиридины и пиридо[1,2-*a*]пиримидины. Данные подходы также не имеют прямых аналогий в литературе.

Кроме того, биологические испытания полученных из имидазо[1,2-*a*]пиридинов пиридиновых солей позволили выявить соединения, перспективные для дальнейших исследований, что является доказательством практической значимости исследования.

В экспериментальной части работы, представленной на 128 страницах, приведены подробные методики синтеза, не вызывающие сомнений в их воспроизводимости. Структуры всех полученных в настоящей диссертационной работе соединений доказаны с применением всего доступного арсенала физических методов, используемых химиками-органиками –  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК-спектроскопии и

рентгеноструктурного анализа. В связи с этим, достоверность полученных результатов и сделанные диссертантом выводы не вызывают сомнений.

Вместе с тем при прочтении диссертации и автореферата возник ряд вопросов и замечаний.

1. Имеются замечания по механизму трансформации имидазолинов в имидазопиридины и пиридиниевые соли. Прежде всего, совершенно нет необходимости предполагать предварительное протонирование (схема **38** диссертации, схема **20** автореферата) по более основному атому азота имидазолина с последующим перескоком протона на менее основной азот (в катион **A**). Кинетически обе реакции идут независимо, но приводят к катионам различной термодинамической устойчивости.

2. Имидазо[1,2a]пиримидины **27** имеют в своем составе ассиметрический атом углерода (C2). Этот вопрос вообще не обсуждается автором. Но если следовать предлагаемому механизму, то он образуются за счет  $6\pi$  – электроциклизации сопряженной триеновой системы (интермедиат **C**), которая в соответствии с правилом Вудворда и Гофмана протекает стереоспецифично (дисротаторное перекрывание граничных орбиталей). Это означает, что переход **C** в **27** будет стереоселективным и приводить к одному оптическому изомеру. Если же проводить данную реакцию в условиях фотохимического синтеза, то будет образовываться другой энантиомер.

К сожалению, диссертант не провел расчеты орбиталей триеновой системы и не выдвинул предложения о стереоселективности реакции. Тем более, что структуру одного соединения (п-нитрофенильный заместитель) **27av** удалось установить методом РСА. Однако на рис. 7 диссертации представлена лишь молекулярная структура соединения, хотя принципиально важно было показать группу симметрии кристалла, какие энантиомеры (или рацемическая смесь) и как они укладываются в кристалле. И тогда можно было бы найти ответ о стереоселективности данной реакции. Хорошо было бы привести и данные порошковой дифрактометрии.

3. Аналогичная картина может наблюдаться при синтезе пиридо[1,2a] пиримидинов **28**. Но автор эту реакции в диссертационной работе практически оставляет без внимания (Схема **37**, ст. 101).

4. В диссертации имеется минимальное количество ошибок и неточностей.

Представленные выше замечания не снижают общей положительной оценки работы. Результаты, полученные соискателем в ходе выполнения диссертационного исследования, охарактеризованы достаточно полно, научно непротиворечивы и обоснованы.

Работа соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия в пунктах: 1. Выделение и очистка новых соединений; 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

Результаты диссертационной работы Голубенковой Александры Сергеевны полностью изложены в шести опубликованных статьях в научных изданиях, реферируемых базами данных WoS и Scopus, и апробированы на 8 всероссийских и международных конференциях. Уровень научных журналов (J. Org. Chem. и Org. Lett.), в которых опубликованы результаты исследования, однозначно демонстрируют ее значимость. Текст автореферата и публикаций соответствуют основному содержанию диссертации.

Диссертационное исследование Голубенковой Александры Сергеевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по целенаправленному поиску домино-методов синтеза органических соединений, имеющей важное значение для синтетической органической химии и поиска новых физиологически активных соединений. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № 12 от 03.07.2023 г., а её автор, Голубенкова Александра Сергеевна,

заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент:

доктор химических наук,

член-корреспондент РАН, профессор

кафедры органической и медицинской химии

Казанского (Приволжского) университета

Антипин Игорь Сергеевич

15.11.2023

Контактные данные:

тел.: 7 (843) 2337463, e-mail: Igor.Antipin@kpfu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом  
защищена диссертация:

02.00.03 – органическая химия

Адрес места работы:

420111, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 1/29

Казанский (Приволжский) федеральный университет,

Химический институт им. А.М. Бутлерова,

кафедра органической и медицинской химии

Тел.: 7 (843) 2337463; e-mail: Igor.Antipin@kpfu.ru

