



**САМАРСКИЙ** УНИВЕРСИТЕТ  
SAMARA UNIVERSITY

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Самарский национальный исследовательский университет  
имени академика С.П. Королева»

ул. Московское шоссе, д. 34, г. Самара, 443086  
Тел.: +7 (846) 335-18-26, факс: +7 (846) 335-18-36  
Сайт: www.ssau.ru, e-mail: ssau@ssau.ru  
ОКПО 02068410, ОГРН 1026301168310,  
ИНН 6316000632, КПП 631601001

21 АПР 2023

№ 104-2045

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор - проректор по  
научно-исследовательской работе

Д.Т.Н., доцент



Прокофьев А.Б.

21 » апреля 2023 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный  
исследовательский университет имени академика С.П. Королева»  
на диссертационную работу Сокова Сергея Александровича  
«Синтез, свойства и реакции присоединения новых ениновых акцепторов  
Михаэля», представленную на соискание ученой степени кандидата химических  
наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

### **Актуальность темы выполненной работы.**

Диссертационная работа посвящена синтезу на основе  $\alpha$ -ацетиленовых альдегидов активированных ениновых производных и анализу вопросов региоселективности в реакциях с *N*-, *S*-нуклеофилами и 1,3-диполями. **Данная проблема является важной и актуальной.** Существующие синтетические подходы предлагают использование элементарноорганических соединений или труднодоступных реагентов, что приводит к сложностям с масштабированием таких методик. Соискатель предлагает удобные методики на основе коммерчески и синтетически доступных реагентов, приводящие к целевым енинам с хорошими выходами. Этот класс соединений используется в синтезе пушпульных диенов,

карбо- и гетероциклических соединений, обладающих противовоспалительной, противогрибковой, противораковой и другими видами активности, в связи с чем обусловлен практический интерес к представленной работе.

В целом, диссертационная работа Сокова С.А., являясь научно-практическим исследованием в области органического синтеза, представляется комплексной и своевременной.

Результаты приведенной работы обладают безусловной **научной новизной**. Например, сведения о реакциях кремнийсодержащих активированных енинов и родственных соединений с *S*-нуклеофилами немногочисленны, чаще всего реакция приводит к разрушению связи C–Si, что может быть нежелательно для планирования многостадийных синтезов. Автор показал, что в случае кремнийсодержащих пропинилиденовых производных малонового эфира и кислоты Мельдрума реакция протекает не только с сохранением защитной группы, но и селективно по тройной связи, что позволяет рассматривать представленные соединения как эффективные билдинг-блоки.

Подробно изучены и оптимизированы условия взаимодействия ряда СН-кислот с  $\alpha$ -ацетиленовыми альдегидами. Было показано, что реакция арилпропиналей и малоновой кислотой в условиях кислотного катализа протекает с образованием соответствующих дикарбоновых кислот, а в присутствии замещенных пиридинов может происходить образование неописанных ранее азотсодержащих бетаинов. На одном примере продемонстрирована возможность образования фуранонового производного.

Полученный соискателем новый класс полицентровых акцепторов Михаэля – ениновых производных кислоты Мельдрума – подробно изучен как с точки зрения реакционной способности, так и с точки зрения молекулярного и кристаллического строения. Приведенные квантово-химические расчеты соответствуют данным реальных экспериментов.

Исследована реакция электронодефицитных 1,3-енинов с эфирным раствором diazometana. При этом реакция протекает в отсутствие катализатора, региоселективно по двойной связи с образованием 2- и 1-пиразолинов или спироциклического циклопропана, в зависимости от используемого субстрата.

Автор предлагает правдоподобный механизм протекания соответствующих реакций.

**К практически значимым результатам** исследования можно отнести приведенные автором результаты оценки цитотоксичности полученных соединений методом МТТ-теста. В качестве объектов исследования были выбраны: клеточная линия стромальных клеток человека HS-5, клеточная линия карциномы легких NCI-H460 и клеточная линия меланомы SK-MEL-28. Из приведенных данных следует, что большинство из соединений обладают сравнительно низкой цитотоксичностью – во всех случаях наблюдается почти 100% выживаемость клеток при заданной концентрации. Это позволяет рассматривать эти соединения для дальнейшего изучения в других прикладных областях. Для некоторых малонатов продемонстрировано более избирательное действие именно на опухолевые клетки. Возможно, автору следует провести некоторую оптимизацию представленных структур с их синтезом для повышения селективности их цитотоксического эффекта.

**Конкретные предложения по использованию результатов и выводов диссертации.** Основные результаты диссертационного исследования, практические рекомендации могут быть использованы для поиска и синтеза биологически активных веществ, рекомендуется использовать в научно-исследовательской практике молодежной лаборатории «Нефтехимические реагенты, масла и материалы для теплоэнергетики» УГНТУ.

**Оценка содержания диссертации.** Представленная к защите диссертационная работа Сокова С.А. имеет четкую и понятную структуру. Она состоит из введения, 3 глав, выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 265 наименований.

Во введении автор убедительно аргументирует актуальность выбранной тематики исследования, определяет цели и задачи работы, а также новизну и значимость полученных результатов. Соискатель подчеркивает, что химия ацетиленовых альдегидов в части реакций с СН-кислотами противоречива, что и обуславливает необходимость в проведении исследований.

Литературный обзор хорошо систематизирован, в нем рассмотрены основные сведения об известных методах синтеза  $\alpha$ -ацетиленовых альдегидов, их

общие химические свойства. Затем диссертант подчеркивает разнообразие образуемых продуктов в ходе реакций с нуклеофилами, СН-кислотами и 1,3-диполями. Показано, что такие реакции могут приводить как к открытоцепным структурам, так и к гетероциклическим соединениям.

Основные результаты исследования изложены во второй главе исследования и содержат все необходимые элементы научной новизны и практической значимости. Так, соискатель приводит результаты взаимодействия  $\alpha$ -ацетиленовых альдегидов с СН-кислотами и оценки реакционной способности полученных соединений в реакциях с 1,3-диполями и *N*-, *S*-нуклеофилами. Подробное исследование строения, реакций и общих закономерностей фрагментации молекулярных ионов полученных автором ениновых производных кислоты Мельдрума позволяет говорить об описании автором нового класса полицентровых акцепторов Михаэля. Результаты оценки цитотоксичности логично завершают данный раздел, оставляя за автором простор для дальнейших исследований.

Для доказательства структуры синтезированных в рамках работы соединений использован комплекс современных физико-химических методов исследования: ИК спектроскопия, спектроскопия ядерного магнитного резонанса  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  (с применением двумерных методик), масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ. В третьей главе исследования также приводятся данные элементного и рентгеноструктурного анализа, поэтому **достоверность представленных результатов** очевидна.

Не оставляют сомнений в достоверности результатов публикации по теме диссертационной работы в рецензируемых журналах, входящих в базы данных Web of Science и Scopus (6 статей), а также широкая апробация на Всероссийских и международных конференциях (13 тезисов).

Выводы, сделанные по результатам экспериментов и обсуждения результатов, в целом можно считать обоснованными и правильными.

Автореферат и публикации полностью отражают основное содержание диссертационной работы.

**Замечания по диссертационной работе.** При ознакомлении с работой возникли следующие вопросы и замечания:

1) В случае представленного фуранонового производного не приводится подробного рассмотрения механизма образования данного продукта. Почему рассмотрен только один пример?

2) Автор никак не объясняет выбор клеточных линий NCI-H460 и SK-MEL. Не приведены подробности инкубации клеточных линий и условия самих испытаний.

3) Приведенные квантово-химические расчеты также лишены подробностей. Почему был использован именно метод DFT/B3LYP с базисным набором 6-311G(d,p)? Крайне желательно было бы привести изображения молекулярных орбиталей (HOMO, LUMO) для молекул веществ, участвующих в соответствующих реакциях.

4) Крайне желательным было бы проведение соответствующих квантово-химических расчетов реакций синтеза конечных соединений, чтобы можно было установить возможные факторы, влияющие на скорость и направление протекания этих реакций.

5) В тексте диссертации и автореферата в словах 1,4-дiazобикакло[2.2.2]октан (DABCO) и 1,8-дiazобикакло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) фрагмент «азо» надо заменить на «аза», поскольку речь идет об атомах азота в структурах молекул, а не diaзогруппах; вместо слова «ротаторный» для испарителя должен использоваться термин «ротационный».

Следует отметить, что высказанные замечания по диссертации Сокова С.А. не носят принципиального характера и не снижают общего положительного впечатления от работы в целом.

**Заключение.** Суммируя вышеизложенное, можно утверждать, что диссертационная работа «Синтез, свойства и реакции присоединения новых ениновых акцепторов Михаэля» имеет существенное научное и теоретическое значение, а результаты и выводы практически значимы. Работа отвечает требованиям пунктов 9–14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям, и является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития

химии ениновых соединений – разработки эффективных методов синтеза электронодефицитных ениновых каркасов, содержащих структурные фрагменты малоновой кислоты, малонового эфира, кислоты Мельдрума и ряда других 1,3-дикарбонильных соединений. Соискатель Соков Сергей Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв обсужден на заседании кафедры неорганической химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» 17 апреля 2023 г., протокол № 9.

Отзыв составил руководитель научного направления «Органическая, биоорганическая и медицинская химия», Заслуженный деятель науки и техники Российской Федерации, доктор химических наук (специальность 02.00.03 – органическая химия, 02.00.10 – биоорганическая химия, химия природных и физиологически активных веществ, профессор, профессор кафедры неорганической химии Самарского университета

Пурыгин Петр Петрович

Контактные данные:

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева»

Сокращенное наименование: Самарский университет

443086, г. Самара, ул. Московское шоссе, 34;

Тел. +7(846) 334-54-59, +7905-301-45-19;

E-mail: [pyryginpp2002@mail.ru](mailto:pyryginpp2002@mail.ru)

Подпись д.х.н., проф. Пурыгина П.П. заверяю:

Ученый секретарь

Самарского университета



Васильева И.П.

20.04.2023