ОТЗЫВ

председателя/члена диссертационного совета на диссертацию Соловьева Игоря Владимировича на тему: "Синтез некоторых насыщенных шестичленных гетероциклов из α-диазокарбонильных соединений", представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3 – Органическая химия

Антибиотики — это лекарственные средства прямого действия, которые угнетают жизнедеятельность бактерий, останавливают процесс их размножения и применяются для лечения заболеваний, вызванных бактериальными инфекциями. История открытия антибиотиков началась еще 1880-х годов с работ Пауля Эрлиха, в то время, как систематическое применение началось с 1907 года, с чем, связано небывалое до того момента увеличение продолжительности жизни после 1 мировой войны. На протяжении десятилетий многочисленные разновидности антибиотиков использовались не только в терапевтических целях, но и в профилактических целях в других отраслях, таких как сельское хозяйство и животноводство. Далее, возникла некоторая неопределенность, поскольку микробы стали устойчивыми ко многим антибиотикам, используемым в практике. В последнее время, устойчивость к антибиотикам растет угрожающими темпами. Растущий список инфекций, таких как пневмония, туберкулез и гонорея, становится все труднее или, в отдельных случаях, невозможно лечить, по мере уменьшения эффективности соответствующих лекарственных препаратов. Запас антибиотиков резерва для лечения существующих или возникающих трудноизлечимых бактериальных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью ограничен, что приводит к еще высокой заболеваемости и смертности. Другим важным фактором, с которым столкнулось человечество в последние десятилетия, является истощение ресурсов планеты, увеличение количества свалок, регионов с неблагоприятной экологической ситуацией. Безусловно, большой

вклад в проблему увеличения температуры планеты вносят естественные процессы, однако, не стоит преуменьшать и вклад человечества. Таким образом, сами собой встают проблемы увеличения эффективности применяемых в химической промышленности методов, систем улавливания отходов, их дальнейшей переработки. Все более актуальной представляется концепция «зеленой химии», предполагающей применение близких к комнатной температур и атом-экономичность. Решению представленных задач на основе α-диазокарбонильных соединений и посвящена эта работа, что делает данную тематику, безусловно, **актуальной и практически значимой.**

Диссертация Соловьева И.В. построена по классической схеме и состоит из списка сокращений, введения, трёх глав, выводов, и условных обозначений, списка использованной литературы (102 ссылки) оформленной по ГОСТу. Работа изложена на 100 страницах, содержит 2 рисунка, 67 схем и 2 таблицы. Особенно хотелось бы отметить «кликабельность» оглавления, что делает его очень удобным. Текст, вплоть до экспериментальной части, составлен идеально как с грамматической, так и со стилистической точек зрения, видна кропотливая работа по вычитке текста.

Как это и должно быть, литературный обзор, подтверждает **актуальность** тематики. В нем рассмотрена химия диазосоединений в аспектах реакций внедрения на примере различных по своей природе субстратов. Особое внимание уделено синтезу фармацевтических препаратов, рассмотрены перспективы и «белые пятна». Таким образом, представленный обзор очень подробно подчеркивает важность представленных идей, описывает современное состояние и приемы, с помощью которых авторы собираются решать поставленные задачи.

Обсуждение результатов состоит из нескольких разделов, плавно ложащихся в общую канву повествования, служа общей задаче поиска эффективных подходов к синтезу насыщенных гетероциклических

соединений. Первый раздел посвящен поиску новых подходов к сборке морфолинового ядра и его предшественников – морфолин-3-онов. Наиболее необычным мне представляется результат полученный на *пара*-нитрозамещенных диазосоединениях – гидроксилированный продукт 2.10д'. Интересен механизм подобного окисления, границы применимости, возможность проведения процесса на соединениях, не содержащих столь сильного акцептора, и оставляет надежду, что данный результат положит основу для дальнейших исследований. Представленные далее методы являются весьма эффективными, исследование, как это и требуют современные подходы к проведению эксперимента, содержит тщательную оптимизацию условий реакции, что дает не только понимание достижения максимальной производительности процесса, но и дает важные с механистической точки зрения данные, которые могут быть использованы в дальнейшем. В ходе работы, помимо обозначенных шестичленных гетероциклов были получены интересные спироциклические производные, ранее не описанные в литературе. Я думаю, что не стоит лишний раз упоминать о преимуществах, которые имеют данные жесткие трехмерные структуры с точки зрения биологической активности. Учитывая большой опыт научной группы Красавина М.Ю. в направленном синтезе фармакологически значимых соединений, неудивительно, что большое внимание было уделено оптимизации структур для увеличения биодоступности, выявлению соединений, эффективных для воздействия на лекарственно устойчивые линии ESCAPE.

Основные положения диссертационной работы изложены в 5 рецензируемых научных изданиях WOS, а также обсуждением материалов на большом числе Международных и Всероссийских конференций. Всё вышеперечисленное не оставляет сомнений в **высокой новизне и практической значимости** работы.

Экспериментальная часть содержит данные, собранные с самых современных инструментов, актуальных для данного исследования, таких как ^{1}H, ^{13}C ЯМР, ^{19}F ЯМР спектроскопия, масс спектрометрия высокого разрешения в сочетании с колоночной хроматографией, РСА, ИК. Качество данных, в равной степени с набором использованного инструментария не оставляет сомнений в выводах сделанных в работе.

Вместе с тем, несмотря на общую положительную оценку, к диссертационной работе Соловьева И.В. имеются некоторые замечания и вопросы:

1) Страница 40. Схема 2.3. Пробовали ли Вы использовать другие защитные группы, вместо BOC? Например, ацильные производные?
2) Страница 44. Схема 2.6. Возможно ли уменьшить избыток дитиола обратным добавлением – добавлением диазосоединения в реакционную массу? Возможно ли получить тиоэфир, а уже далее осуществлять диазоперенос?
3) В схеме 2.7, соединении 2.13 пропущен азот.
4) Страница 70. Соединение 2.13ж «Orange semi-твердое вещество», возможно, является вязкой жидкостью, кристаллизующейся при стоянии или аморфным соединением.

Указанные замечания никоим образом не умаляют достоинства, а, скорей, отражают интерес к работе.

Диссертация Соловьева Игоря Владимировича на тему: «Синтез некоторых насыщенных шестичленных гетероциклов из α-диазокарбонильных соединений» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Соловьев Игорь Владимирович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. –

Органическая химия. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

Член диссертационного совета

Доктор химических наук по специальности 1.4.3 (02.00.03) – Органическая химия, доцент, заведующий кафедрой органической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»

Аксенов Николай Александрович 30.08.2022

Почтовый адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1.

Телефон:8(8652)33-08-56.

E-mail: naksenov@ncfu.ru.

ПОДПИСЬ Аксенова Н.А.
УДОСТОВЕРЯЮ
и.о. начальник Управления делами СКФУ
Первякова С.В.
31 АВГ 2022