ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Киндопа Вячеслава Константиновича на тему «**НОВЫЕ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ НА ОСНОВЕ АЛЬФА-РОДАНОКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

α-Роданокарбонильные соединения (α-тиоцианатокетоны) содержат в своем составе несколько активных реакционных центров, что делает их весьма привлекательными реагентами для тонкого органического синтеза. С другой стороны, продукты реакций с их участием обладают широким спектром полезных свойств. По этим причинам химия α-роданокарбонильных соединений в настоящее время активно развивается. Чаще всего эти соединения используются в органическом синтезе как электрофильные субстраты, которые под действием метиленактивных соединений, аминов, гидразинов превращаются в производные тиазола и 1,3-оксатиолана, которые обнаруживают широкий спектр биологической активности, например фунгицидную или гербицидную. Роданирование ароматических и гетероароматических соединений является важной реакцией как для тонкого органического синтеза, так и в промышленном производстве фармпрепаратов. Исходя из вышесказанного, **актуальность темы исследования** диссертационной работы Киндопа В.К. не вызывает сомнений.

Цель и задачи научного исследования. Цель диссертационной работы Киндопа В.К. заключалась в синтезе новых гетероциклических продуктов на основе α-тиоцианатокетонов и исследование их биологической активности. Исходя из поставленной цели автором сформулированы следующие задачи: получить новые продукты гетероциклизации ряда 2-иминотиазолина из фенацилтиоцианата и синтез на их основе *N*-(3-арил-4-фенилтиазол-2(3*H*)-илиден)хлорацетамидов; исследовать взаимодействие полученных *N*-(3-арил-4-фенилтиазол-2(3*H*)-илиден)хлорацетамидов с *S*-нуклеофилами ряда тиоксопиридина; исследовать реакционную способность фенацилтиоцианата как метиленактивного соединения в реакции с триэтилортоформиатом и первичными ароматическими аминами; получение 1,3-дитиоцианатоацетона, исследование его превращений и свойств полученных продуктов; оценка потенциальной биологической активности новых соединений.

Научная новизна работы и теоретическая значимость работы заключается в получении новых данных о реакционной способности α-тиоцианатокетонов и в изучении особенностей строения и свойств полученных на их основе продуктов гетероциклизации. Автором впервые изучено взаимодействие 1,3-дитиоцианатоацетона с *N*-нуклеофилами в кислой среде, показано, что α-дитиоцианатоацетофенон вступает в реакцию с триэтилортоформиатом и первичными ароматическими аминами с образованием новых производных 5-бензоил-2-имино-2,3-дигидротиазола; получены и охарактеризованы новые

гибридные молекулы, содержащие в своей структуре ядра 2-минотиазолина и тиено[2,3-*b*]хинолина. С использованием расчетных методов для ряда синтезированных соединений дан прогноз широкого спектра практически полезных свойств.

Практическая значимость работы состоит в том, что диссертантом разработаны методы получения новых алкилирующих агентов – *N*-(3-арил-4-фенилтиазол-2(3*H*)-илиден)-2-хлорацетамидов, которые были успешно использованы в синтезе ранее не известных гетеродимеров, содержащих фрагменты 2-иминотиазолина и никотинонитрила, и продуктов их внутримолекулярной циклизации. Некоторые из полученных соединений проявляют антидотную активность по отношению к гербициду 2,4-Д (2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота) и одновременно являются регуляторами роста растений.

Структура и объем работы. Диссертационная работа Киндопа В.К. изложена на 162 страницах, содержит 16 таблиц и 20 рисунков. Список цитируемой литературы включает 220 ссылок на литературные источники. Работа построена классически и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы.

Во **введении** автор определяет актуальность исследования, формулирует цели и задачи работы, а также кратко характеризует основные результаты собственных исследований. **Литературный обзор** (глава 1) состоит из двух частей, в которых обсуждаются методы синтеза и химические свойства α-тиоцианатокетонов.

Обсуждение результатов (глава 2) содержит семь разделов, в которых изложены собственные исследования автора. Первый раздел посвящен синтезу *N*-(3-арил-4-фенилтиазол-2(3*H*)-илиден)хлорацетамидов в две стадии из доступных фенацилтиоцианата, первичных ароматических аминов и хлорацетилхлорида. Автором отмечено, что на первой стадии процесса синтез целевых 3-арилзамещенных 2-иминотиазолинов **3** сопровождается образованием тиазолин-2-онов **4** в результате гидролиза группы SCN в условиях реакции. На второй стадии процесса из 2-иминотиазолинов **3** с хорошими выходами были синтезированы соответствующие хлорацетамиды **5**.

Во втором разделе представлен метод синтеза 1,3-дитиоцианатоацетона и изучено его взаимодействие с ароматическими аминами, ведущее к получению 4-тиоцианатометильных производных 2-имино-2,3-дигидротиазола **7**. В качестве побочных продуктов, в данном случае, образуются соответствующие 2-тиазолиноны **8**.

Третий раздел главы посвящен синтезу 5-фенацил-2-имино-2,3-дигидротиазолов **10** трехкомпонентной реакцией с участием α-тиоцианатоацетофенона, триэтилортоформиата и первичных ароматических аминов. Следует отметить, что данное превращение ранее не было описано в литературе.

В четвертом разделе обсуждается синтез ранее неописанных гетеродимеров **16**, содержащих структурные фрагменты 2-иминотиазолина и никотинонитрила, из

хлорацетамидов **5**, 3-цианопиридин-2(1*H*)тионов **12** и 3-цианопиридин(5,6,7,8-тетрагидрохинолин)-2(1*H*)-тионов **15**.

В пятом разделе главы 2 рассмотрена внутримолекулярная циклизации гетеродимеров **16** под действием КОН, ведущая к получению новых производных тетрагидротиено[2,3-*b*]хинолина и тиено[2,3-*b*]пиридина **17** с выходами 63–92%.

Шестой раздел главы 2 содержит сравнительный анализ экспериментальных ИК-спектров соединений **17** с данными квантово-химических расчетов.

В заключительном разделе главы 2 обсуждаются результаты теоретического и экспериментального исследования биологической активности синтезированных соединений.

Экспериментальная часть работы (глава 3) содержит сведения о методиках эксперимента и физико-химические характеристики всех синтезированных соединений, а также методики изучения их биологической активности. Диссертантом проведена большая экспериментальная работа по синтезу и установлению структуры полученных соединений.

Заключение по работе полностью соответствует цели и задачам диссертации.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Полученные соединения охарактеризованы с применением современных методов физико-химического анализа: ГХ-МС спектрометрия, ИК-спектроскопия, спектроскопия ЯМР, элементный анализ, рентгеноструктурный анализ.

Автореферат диссертации полностью отражает ее содержание.

По диссертационной работе имеются следующие замечания:

1. Отсутствует курсив в написании конфигурации *E*/*Z*-изомеров, положения фиксированного атома водорода и положения аннелирования в названиях гетероциклических соединений.
2. Стр. 18. В предложении «Как полагают авторы, важными преимуществами описанной процедуры отсутствие опасных окислителей и токсичных растворителей, легкая обработка и широкая роданирующая способность субстратов являются.» слово «является» должно стоять перед словом «важными».
3. На стр. 15 предложение «предложенная методика роданирования была использована…» начинается со строчной буквы.
4. В главе 1 в некоторых местах перепутаны ссылки на литературные источники (например, на стр. 17 неверно цитируется работа 22 вместо работы 28, а на стр. 19 неверно процитирована работа 18). В ссылках 19 и 22 цитируется одна и та же работа.
5. В некоторых разделах главы 2 спутана нумерация соединений в тексте, в схемах и на рисунках (например, на стр. 63 перепутаны номера соединений **4** и **5**. Неверно пронумерованы соединения **5** и в экспериментальной части работы. В разделе 2.6 на стр. 100 и 101 перепутаны s-*цис*- и s-*транс*-конформеры **A** и **B** соединения **17**{*6*}.
6. В разделе 2.3 на стр. 68 5-бензоил-2-имино-2,3-дигидротиазолы **10** ошибочно названы

5-арил-2-имино-2,3-дигидротиазолами.

7. В разделе 2.7 на стр. 108 автор ошибочно использует термин «пестициды» вместо «гербициды».

Отмеченные замечания не носят принципиального характера и не влияют на основные теоретические и практические результаты диссертации.

В процессе прочтения диссертации к диссертанту возникли следующие вопросы:

1. Предпринимались ли попытки установления конфигурации экзоциклической связи C=N в соединениях **5** методом РСА?
2. Хлорацетамиды **5** были синтезированы из 2-иминотиазолинов **3** и хлорацетилхлорида в кипящем в бензоле. Можно ли заменить канцерогенный бензол толуолом?
3. Предпринимались ли попытки синтеза бис(2-имино-3-арил-2,3-дигидротиазол-5-ил)метанонов из 1,3-дитиоцианатоацетона **6**, триэтилортоформиата и ароматических аминов?
4. Согласно данным молекулярного докинга у соединения **17**{*6*} обнаружено сродство к ингибиторам апоптоза – белкам 1LXL, регулирующим гибель клеток. Проводилась ли экспериментальная оценка цитотоксической активности соединений **17** в отношении раковых клеток, например, с помощью МТТ-теста?

Заключение

Диссертационная работа Киндопа Вячеслава Константиновича является цельным и законченным научно-квалификационным исследованием, которое вносит заметный вклад в химию гетероциклических соединений и открывает новые перспективы использования α-роданокарбонильных соединений в органическом синтезе. Работа Киндопа В.К. полностью удовлетворяет критериям актуальности, научной новизны, теоретической и практической значимости, выполнена на хорошем теоретическом и экспериментальном уровне, полученные экспериментальные данные достоверны, выводы и заключения обоснованы.

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, индексируемых базами Web of Science и Scopus, 30 тезисов докладов всероссийских и международных конференций, получено 3 патента РФ. Печатные работы и автореферат в полной мере отражают содержание диссертации.

Согласно паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия диссертация соответствует пунктам:

1. Выделение и очистка новых соединений;

3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул;

7. Выявление закономерностей типа "структура-свойство";

8. Моделирование структур и свойств биологически активных веществ.

В целом, диссертационная работа Киндопа Вячеслава Константиновича «Новые реакции гетероциклизации на основе альфа-роданокарбонильных соединений» соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Киндоп Вячеслав Константинович, заслуживает присуждения ученной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:
доктор химических наук, ведущий научный сотрудник
отдела химического материаловедения НИИ физики и прикладной математики
Института естественных наук и математики
ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет
им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»

_____ Коротаев Владислав Юрьевич

e-mail: korotaev.vladislav@urfu.ru
Тел. 8 (343) 389-95-97
620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

«2» декабря 2024 г.

Подпись Коротаева В.Ю. заверяю,
ученый секретарь УрФУ

_____ Морозова В. А.