

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу
Киндопа Вячеслава Константиновича
**«Новые реакции гетероциклизации на основе альфа-
роданокарбонильных соединений»**,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3. – Органическая химия

Диссертация Киндопа Вячеслава Константиновича посвящена изучению реакций гетероциклизации на основе α -тиоцианатокетонов и исследованию свойств полученных продуктов. Отдельное внимание уделено синтезу новых гетеродимерных молекул, содержащих в основе 2-иминотиазолиновый фрагмент и фармакофорный тиено[2,3-b]пиридиновый остаток.

Актуальность диссертации

В настоящее время наблюдается рост числа работ, посвященных химии α -роданокарбонильных соединений. По всей видимости, это обусловлено в первую очередь синтетическим потенциалом тиоцианатокетонов и спектром практически полезных свойств продуктов на их основе. α -Роданокетоны обладают амбидентной реакционной по отношению к различным нуклеофильным агентам, что позволяет использовать их для получения производных 1,3-оксатиолана, 2-аминотиазола и 2-галогентиазола, которые являются перспективными полупродуктами, а также обладают широким спектром биологической активности (нейропротекторным действием и др.) α -Роданокарбонильные соединения могут быть легко получены в результате многокомпонентных процессов, и в то же время сами могут вступать в подобные реакции. Таким образом, исследование превращений α -роданокарбонильных соединений и изучение свойств полученных продуктов представляет как теоретический, так и практический интерес, по этой причине **актуальность темы исследования** диссертационной работы соискателя не вызывает сомнений.

Научная и практическая значимость диссертационного исследования. В диссертации разработан ряд научных положений и

рекомендаций, имеющих важное практическое и научное значение. В первую очередь, прикладная и научная значимость видятся в разработке доступного и эффективного способа построения гетерополициклических ансамблей, включающих фрагменты иминотиазолина, тиено[2,3-*b*]пиридина и никотинитрила. Второй аспект – получение биологически активных соединений. В диссертационном исследовании описано несколько образцов, обнаруживающих гербицид-антидотное действие. Остальные соединения стоит рассматривать как потенциально перспективные в качестве объектов для дальнейших исследований. При этом соискателем получено два патента РФ на способ получения гетеродимерных молекул и их использование в сельском хозяйстве.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность.

Выводы работы, положения и рекомендации логично обоснованы и подкреплены данными эксперимента и расчетов, а также грамотным анализом литературных данных. Для решения поставленных задач соискатель широко применял различные аналитические методы исследования: спектроскопию на ядрах ЯМР ^1H , ^{13}C , DEPT-Q, двумерные корреляционные методики (HSQC ^1H - ^{13}C , HMBC ^1H - ^{13}C), масс-спектрометрию, в том числе и высокого разрешения, ИК-спектроскопию, элементный анализ. Моделирование поведения реагентов и маршрутов реакций осуществлялось апробированными расчетными методами – квантово-химическими расчетами. Спектральные данные грамотно проанализированы, что позволило сделать корректные и надежные выводы относительно строения продуктов. Выводы о закономерностях протекания реакций и практические рекомендации подтверждены экспериментально. В целом, представленный массив данных не противоречит устоявшимся фундаментальным теоретическим представлениям в химии гетероциклов. Результаты работы соответствуют парадигме современных знаний в данной области химии, не являются сомнительными или радикально неожиданными,

и при этом – очевидно новаторские. В целом, достоверность полученных результатов убедительно подтверждается комплексом аналитических методов и не вызывает сомнений.

Основные научные результаты диссертации представлены в 4 статьях в журналах, индексируемых ВАК. Также материалы диссертационного исследования прошли достаточную апробацию в форме докладов на научных конференциях различного уровня.

Научная новизна результатов

По мнению оппонента, наиболее важные *научные результаты (научная новизна) диссертации* состоят в следующем:

- Получены и охарактеризованы новые гибридные молекулы, содержащие в своей структуре ядра 2-иминотиазолина и тиено[2,3-*b*]хинолина.
- Разработан способ получения ранее не описанных N-(3-арил-4-фенилтиазол-2(3H)-илиден)-2-хлорацетамидов, исходя из доступного α -тиоцианатоацетофенона.
- Выявлено, что некоторые из полученных соединений обладают антидотным действием по отношению к гербициду 2,4-Д. Кроме того, установлено, что несколько соединений проявляют *in vitro* противовирусный эффект по отношению SARS-CoV-2. Кроме того, для гибридных молекул определен круг возможных белковых мишеней с привлечением методов молекулярного докинга.

Структура, объем и содержание диссертации и автореферата

Диссертация построена традиционно для работ по органической химии, и включает введение, три главы (литературный обзор, обсуждение результатов и экспериментальная часть), выводы и список литературы. Объем работы тоже укладывается в общепринятые рамки – как по сумме экспериментального материала, так и по числу страниц: 162 стр. Диссертация содержит 220 источников в списке литературы, при этом на литературный обзор приходится 184 источника и 47 страниц текста. Самый объемный раздел диссертации (55 стр.) – обсуждение результатов исследований. Раздел

включает иллюстративный материал (рисунки спектров), что позволило обойтись без Приложения.

Литературный обзор (Глава 1) посвящен реакциям получения альфароданокарбонильных соединений, при этом рассматриваются как классические химические способы, так и более современные – электро- и фотохимические методы. Кроме того, большое внимание уделено дальнейшим превращениям данных соединений. В целом, обзор охватывает актуальную литературу в широком временном интервале по химии тиоцианатокетонов. Выбор темы для литературного обзора представляется рациональным и логически связан с темой собственного исследования; сам обзор включает в себя наиболее важные работы по данной теме, и дает достаточно полное представление об имеющихся в литературе наработках по данным вопросам. Обзорная часть, как, впрочем, и вся работа – написаны хорошим химическим языком. Очень легко читается. Материал систематизирован и упорядочен, имеет внутреннюю логику.

Глава 2, в которой обсуждаются результаты исследований диссертанта, также логично выстроена, прослеживается вся цепочка авторских изысканий, начиная от синтеза исходных реагентов и заканчивая исследованием биологической активности целевых молекул. Этот раздел содержит подробные изложения логики синтетического поиска, со всеми удачами и неудачами, и в полной мере демонстрирует хороший стиль изложения диссертанта.

Раздел 2.1 начинается с описания подходов к синтезу N-(3-арил-4-фенилтиазол-2(3H)-илиден)-2-хлорацетамидов исходя из альфароданокарбонильных соединений. Соискатель использовал для получения производного 2-иминотиазолина реакцию взаимодействия фенацилтиоцианата с ароматическими аминами в условиях кислотного катализа. Полученные соединения подверглись дальнейшей модификации под действием хлорангидрида хлоруксусной кислоты, при этом были получены производные α -хлорацетамида с хорошими выходами.

Рассмотрены достоинства и ограничения предложенного подхода. Охарактеризован побочный продукт, образующийся при гидролизе фенацилтиоцианата.

Раздел 2.2 посвящен синтезу и исследованию дальнейших превращений 1,3-дитиоцианатоацетона. Установлено, что в реакциях с N-нуклеофилами в кислой среде имеет место гетероциклизация с образованием производных 2-иминотиазолина.

Раздел 2.3 посвящен использованию альфа-роданокарбонильных соединений в качестве метиленактивных соединений в реакциях с ароматическими аминами и триэтилортоформиатом. Установлено, что продуктами данного взаимодействия являются новые 5-бензоил-2-имино-2,3-дигидротиазолы.

В разделах 2.4 и 2.5 внимание уделено химическим свойствам полученных N-(3-арил-4-фенилтиазол-2(3H)-илиден)-2-хлорацетамидов – рассмотрены их превращения в качестве алкилирующих агентов по отношению к кругу 3-цианохинолин-2-(1H)-тионов и 3-цианопиридин-2(1H)-тионов. Установлено, что продуктами такого взаимодействия являются ранее не описанные гетеродимерные молекулы, содержащие в своей структуре ядра 2-иминотиазолина и никотинитрила. Дальнейшие превращения данных соединений приводят к образованию ранее не описанных полигетероциклических ансамблей, сочетающих в себе ядра иминотиазолина и тиено[2,3-b]пиридина/ тиено[2,3-b]хинолина.

Раздел 2.6 посвящен квантово-химическим исследованиям структур, получаемых в ходе данного исследования. Установлены структурные особенности получаемых целевых гетеродимерных молекул.

Раздел 2.7 содержит информацию о изучении биологической активности получаемых веществ. Проведена оценка потенциальной биологической активности новых соединений *in silico* методом молекулярного докинга, выявлены потенциальные мишени и перспективные соединения для дальнейшего скрининга. Некоторые из полученных соединений исследованы

in vitro, при этом установлен антивирусный эффект по отношению SARS-CoV-2.

В экспериментальной части (Глава 3) приводятся способы подготовки растворителей и реагентов, традиционно описывается использованная аналитическая база, и даются методики экспериментов – весьма детализированные, достаточно подробные с точки зрения возможного воспроизведения. Здесь для удобства восприятия, пожалуй, стоило бы добавить структурные формулы продуктов при каждой методике, поскольку молекулы достаточно сложные. Объем эксперимента полагаю более чем достаточным для кандидатской диссертации. Приведенные в диссертации выводы вполне релевантны, и коррелируют с поставленными целями и задачами.

Содержание автореферата достаточно полно отражает основные результаты диссертационной работы, логика изложения в автореферате следует логике диссертации. Структура автореферата традиционная, и содержит все необходимые сведения. Выводы видятся логичными и обоснованными.

Замечания и вопросы по диссертации и автореферату:

По диссертационной работе имеются следующие замечания и вопросы. Замечены опечатки и путаница в нумерации.

1. В пункте «Методология и методы исследования» на стр. 6 отсутствует дефис в написании методов исследования. «¹H и ¹³C-ЯМР спектроскопии...». Аналогичная опечатка встречается и в дальнейшем тексте диссертации (стр. 62 «Структура полученных соединений подтверждена комплексом спектральных методов – ИК- и ЯМР - спектроскопией», стр. 76 «Строение соединений 16{1,10} дополнительно охарактеризовано методами двумерной ЯМР – спектроскопии»).

2. В пункте «Публикации» на стр. 8 явно пропущен предлог «в» «Содержание работы было опубликовано в 4 статьях в международных рецензируемых научных журналах»

3. В главе 1 в некоторых местах перепутаны ссылки на использованную

литературу, например, на стр. 19 неверно процитирована работа 18. Ссылки 19 и 22 цитируют одну и ту же работу.

4. В разделе 2.3 на стр. 68 полученные соединения неверно названы «5-арил-2-имино-2,3-дигидро-1,2,4-триазолами 10», в то время как правильным вариантом будет 5-бензоил-2-имино-2,3-дигидро-1,2,4-триазолы.

5. В разделе «Заключение» на стр. 134 вывод на под номером 2 сформулирован, на мой взгляд, нелогично – возможно, присутствуют лишние термины.

6. Хотелось бы, чтобы автор уделил большее внимание изучению свойств 1,3-дитиоцианатоацетона. Проводились ли попытки изучения данного соединения в качестве метиленактивного субстрата в реакциях с ароматическими аминами и триэтилортоформиатом?

7. Автор представил большую синтетическую работу, однако данные по биологической активности соединений – достаточно ограниченные. Хотелось бы увидеть в диссертации более представительную биологическую часть, пусть даже с использованием расчетных методов. С учетом многообразия полученных соединений с большой долей вероятности можно было бы определить здесь интересные результаты.

8. В исследовании активности полученных соединений по отношению к SARS-CoV-2 наилучшие результаты показало соединение 16{11}, при этом производные тиено[2,3-b]пиридина показали менее интересные результаты. С чем это может быть связано?

Представленные замечания не являются критически значимыми и не умаляют общего высокого мнения о диссертационной работе.

Заключение.

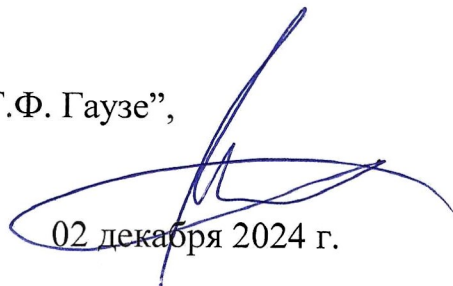
Представленная диссертация **Киндопа Вячеслава Константиновича** выполнена на высоком практическом и теоретическом уровне, и демонстрирует потенциал сложившегося химика-синтетика, готового к самостоятельной исследовательской работе.

Диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.3. «Органическая химия» по следующим пунктам:

1. Выделение и очистка новых соединений;
3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул;
7. Выявление закономерностей типа "структура-свойство".

С учетом вышеизложенного считаю, что диссертация «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 текущей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, **Киндоп Вячеслав Константинович**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент, доктор химических наук
по специальности 02.00.03 – «Органическая химия»,
профессор РАН, профессор
директор ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт
по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»,
заведующий лабораторией химической
трансформации антибиотиков (г. Москва)
Щекотихин Андрей Егорович



02 декабря 2024 г.

ул. Большая Пироговская, дом 11, строение 1
г. Москва, 119021, Россия
Телефон: +7-499-246-99-80
e-mail: instna@sovinter.ru

Я согласен на обработку моих персональных данных

Подпись А.Е. Щекотихина заверяю
ученый секретарь, к.х.н.
Кисиль Ольга Валерьевна

