

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Вячеслава Константиновича Киндоп
«Новые реакции гетероциклизации на основе альфа-роданокарбонильных соединений», представленный на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности **1.4.3 – Органическая химия**

Для создания новых перспективных веществ для медицины, индустрии и сельского хозяйства важны исследования по разработке эффективных методологий синтеза целевых органических соединений. В рамках этой проблемы весьма актуальны методологии синтеза моно- и полигетероциклических соединений с различными фармакофорными остовами ввиду их уникальных медико-биологических свойств.

Рассматриваемая кандидатская диссертация В. К. Киндоп посвящена разработкам эффективных способов гетероциклизации альфа-роданокарбонильных соединений – фенацилтиоцианата и 1,3-дитиоцианатоацетона реакциями с ароматическими аминами для конструирования 4-замещенных 2-имино-3-арил-дигидротиазолов. Следует отметить, что гетероциклизация эффективно реализуется в присутствии HCl, выход целевых продуктов по данному способу варьируется в пределах 40-70%. Тиазоловый скаффолд встречается в составе многих лекарств для лечения рака, бактериальных инфекций, а в агрохимии применяют тиазоловые протравители семян сельскохозяйственных культур с фунгицидной и бактерицидной активностью. Для усиления биологической активности логично в данной работе была использована функционализация синтезированных тиазолинов по имино-группе реакцией с хлорангидридом хлоруксусной кислоты, амиды которой также обладают фунгицидной активностью. Кроме того, синтезированные автором дигидротиазол-2-илиден-2-хлорацетамида предложены как реагенты в синтезе гибридных структур с тиенопиридиновыми и никотинонитрильными остовами. Комбинация нескольких фармакофорных скаффолдов – современный подход к разработке мультитаргентных, по сути многофункциональных лекарственных агентов. В развитии методологии синтеза 4-замещенных 2-имино-3-арил-дигидротиазолов автор осуществил гетероциклизацию бис-(роданометил)кетона с ароматическими аминами. Однако в условиях данной реакции в незначительных количествах образуются побочные продукты **4** и **8** с 4-фенил-тиазолоновым каркасом как результат гидролиза цианогруппы в исходных роданометилкетонах в амидную группу с последующей внутримолекулярной гетероциклизацией в присутствии соляной кислоты. Оригинальный подход к 5-замещенным 2-имино-3-арил-тиазолам реализован трехкомпонентной реакцией фенацилтиоцианата (роданометилфенилкетона) с аминами и триэтилортоформиатом, выступающего как C1- карбонильный синтон в реакции Кневенагеля по метиленовому центру исходного альфа-роданокетона с последующей внутримолекулярной гетероциклизацией. Данный процесс протекает быстро при нагревании и не нуждается в катализе.

Достоверность полученных результатов очевидна. Автор использовал современные методы анализа: 1D и 2D методики ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, ЯМР ^{13}C DEPTQ, PCA. К тому же в работе продемонстрированы компетенции по квантово-химическим расчетам в исследовании структур и в их биологической активности. Кроме того, для ряда соединений проведен биоскрининг антидотной активности к гербещиду 2,4-Д и изучена *in vitro* и *in vivo* противовирусная активность по отношению к вирусу SARS-CoV-2.

По изложенному материалу в автореферате имеются не существенные вопросы и замечания.

1. В реакции гетероциклизации альфа-роданокарбонильных соединений использовали ароматические амины. Имеются ли сведения о данной реакции с алифатическими аминами?
2. К сожалению, в автореферате (стр.7 и 10) не приводится возможный механизм реакции гетероциклизации альфа-роданокарбонильных соединений с аминами в синтезе 4-замещенных тиазолинов **3a-d** и **7**, хотя для синтеза 5-замещенных тиазолинов **10a-c** в схеме 6 предложен механизм реакции. Тогда было бы понятно почему в случае 1,3-дитиоцианатоацетона в гетероциклизацию вовлекается только одна из SCN-групп.
3. В разделе 3 и в выводах (3-ий) вместо названия «5-арил-2-имино-2,3-дигидротиазол» более корректно «5-бензоил-2-имино-2,3-дигидротиазол»
4. Имеются погрешности редакционного характера: на стр. 3 в разделе «Цель» α-тиоцианатокетон **1** указан во множественном числе; на стр. 6 в разделе «Публикации» первое предложение стилистически не согласуется «Содержание работы было опубликовано 4 статьях в международных рецензируемых научных журналах....». Корректно, если перефразировать, например, на «Результаты работы опубликованы в 4-ех международных рецензируемых научных журналах...»

По моему мнению, рассматриваемая работа актуальна, содержит новые данные. Считаю, что диссертация соответствует требованиям ВАК РФ положению «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 и, соответственно, её автор **В.К. Киндоп заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.**

Профессор, д.х.н.
по специальности «органическая химия»,
зав. лабораторией гетероатомных соединений
Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,
адрес: 450075, Уфа, проспект Октября 141
e-mail: vnirara@mail.ru
моб.тел.: 7 -917-42-82-402
5 декабря 2024 года

Внира Рахимовна Ахметова

Подпись профессора, зав. лабораторией гетероатомных соединений
Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН Ахметовой В.Р. заверяю

Ученый секретарь Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,
к.х.н.



И.Н.Павлова