

*На правах рукописи*



**КИНДОП ВЯЧЕСЛАВ КОНСТАНТИНОВИЧ**

**НОВЫЕ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ НА ОСНОВЕ  
АЛЬФА-РОДАНОКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

**1.4.3. Органическая химия**

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Краснодар — 2024**

Работа выполнена на кафедре органической химии и технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет» (г. Краснодар)

**Научный руководитель:** **Доценко Виктор Викторович**  
доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой органической химии и технологий ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» (г. Краснодар)

**Официальные оппоненты:** **Щекотихин Андрей Егорович**  
доктор химических наук, профессор РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе», заведующий лабораторией химической трансформации антибиотиков (г. Москва)

**Коротаев Владислав Юрьевич**  
доктор химических наук, ведущий научный сотрудник отдела химического материаловедения НИИ ФПМ ИЕНиМ УрФУ, профессор кафедры органической химии и ВМС Уральского федерального университета имени первого президента России Б.Н. Ельцина (г. Екатеринбург)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Луганский государственный университет имени Владимира Даля» (г. Луганск)

Защита состоится «23» декабря 2024 г. в 13:00 на заседании диссертационного совета 24.2.398.05 при Северо-Кавказском федеральном университете по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1, корп. 20, ауд. 312.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке СКФУ по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1 и на сайте: <https://ncfu.ru/upload/medialibrary/1a7/jv66nka4y5qv35slqr98ly3auqi97szx/Dissertatsiya-a-Kindop-V.K..pdf>. С авторефератом можно ознакомиться на сайте СКФУ: <https://ncfu.ru/nauka/dissertatsionnye-sovety/obyavleniya-o-zashchite-dissertatsiy/29293/>

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 24.2.398.05  
доктор технических наук, профессор

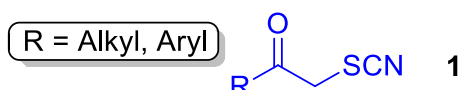


С. Н. Овчаров

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.

Химия  $\alpha$ -роданокарбонильных соединений является активно развивающейся областью органической химии, что обусловлено, в первую очередь, синтетическим потенциалом этих соединений и спектром практически полезных свойств продуктов.  $\alpha$ -Роданокетоны ( $\alpha$ -тиоцианатокетоны) **1** обладают несколькими активными реакционными центрами, что делает эти соединения привлекательными реагентами для тонкого органического синтеза.



**Рисунок 1** — Строение  $\alpha$ -роданокарбонильных соединений **1**

Чаще всего  $\alpha$ -роданокарбонильные соединения используются как электрофильные субстраты, которые под действием метиленактивных соединений, аминов, гидразинов превращаются в производные тиазола, 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 для промышленного производства фармпрепаратов.  $\alpha$ -Роданокарбонильные соединения могут быть получены в результате многокомпонентных процессов, и в то же время сами могут вступать в подобные реакции. Таким образом, исследования в химии тиоцианатокарбонильных соединений, изучение свойств продуктов гетероциклизации представляет как теоретический, так и практический интерес. Данные соединения впервые были получены в середине XIX века, а количество публикаций, в которых рассматривается синтез данных соединений и их использование в качестве реагентов для получения различных функциональных производных, неуклонно возрастает.

### Цель и задачи диссертационной работы.

**Целью** данного исследования было получение новых гетероциклических продуктов на основе  $\alpha$ -тиоцианатокетонов **1** и исследование их биологической активности.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1) Получение новых продуктов гетероциклизации ряда 2-иминотиазолина из фенацилтиоцианата и синтез N-(3-арил-4-фенилтиазол-2(3H)-илиден)-2-хлорацетамидов реакцией хлорацетилирования;

2) Исследование взаимодействия N-(3-арил-4-фенилтиазол-2(3H)-илиден)-2-хлорацетамидов в отношении S-нуклеофилов ряда 2-тиоксопиридина;

3) Исследование реакционной способности фенацилтиоцианата ( $\alpha$ -тиоцианатоацетофенона) в качестве метиленактивного соединения в реакции с триэтилортоформиатом и первичными ароматическими аминами;

4) Получение 1,3-дитиоцианатоацетона, исследование его превращений и свойств полученных продуктов;

5) Оценка потенциальной биологической активности новых соединений *in silico* и *in vitro*.

#### **Объекты и предмет исследования.**

**Объект исследования** —  $\alpha$ -роданокарбонильные соединения, на примере 1-фенил-2-тиоцианатоэтанона-1 и 1,3-дитиоцианатоацетона.

**Предмет исследования** — реакции гетероциклизации  $\alpha$ -тиоцианатоацетофенона и 1,3-дитиоцианатоацетона с электрофильными и нуклеофильными реагентами и свойства полученных продуктов.

**Методология и методы исследования.** Для проведения исследований были использованы классические методы и приемы органического синтеза. Условия проводимых превращений оптимизировались. Для разделения реакционных смесей и очистки синтезированных соединений использовались методы хроматографии и кристаллизация. Структуру и чистоту полученных соединений устанавливали с помощью комплекса физико-химических методов:  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии (включая методы двумерной ЯМР-спектроскопии), масс-спектрометрии, ИК-спектрофотометрии и рентгеноструктурного анализа. Квантовохимические расчеты, прогнозирование данных биологической активности и эксперименты по установлению биологической активности полученных соединений проводилось в соответствии с известными стандартными и апробированными методами и протоколами.

**Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы** заключается в следующем:

– Разработан способ получения ранее не описанных N-(3-арил-4-фенилтиазол-2(3H)-илиден)-2-хлорацетамидов, исходя из  $\alpha$ -тиоцианатоацетофенона.

– Получены и охарактеризованы новые гибридные молекулы, содержащие в своей структуре ядра 2-иминотиазолина и тиено[2,3-b]хинолина.

– Впервые изучено взаимодействие 1,3-дитиоцианатоацетона с N-нуклеофилами в кислой среде.

– Показано, что  $\alpha$ -тиоцианатоацетофенон вступает в реакцию с триэтилортоформиатом и первичными ароматическими аминами с образованием ранее не описанных производных 5-бензоил-2-имино-2,3-дигидротиазола.

Теоретическая значимость данной работы заключается в получении новых данных о реакционной способности ряда  $\alpha$ -тиоцианатокетонов и в изучении особенностей строения, реакционной способности и свойств полученных продуктов гетероциклизации.

Предложены способы получения ранее не описанных соединений, в том числе и новых алкилирующих агентов – N-(3-арил-4-фенилтиазол-2(3H)-илиден)-2-хлорацетамидов, успешно использованных далее для получения новых гетеродимеров 2-иминотиазолин/хинолин и 2-иминотиазолин/тиенохинолин. Некоторые из полученных соединений обладают антидотной активностью по отношению к гербициду 2,4-Д (2,4-дихлорфеноксисукусная кислота) и одновременно являются регуляторами роста растений. Расчетными методами прогнозируется широкий спектр практически полезных свойств у синтезированных соединений.

**Положения, выносимые на защиту:**

- Результаты исследования реакции 1,3-дитиоцианатоацетона с ароматическими аминами в присутствии кислотного катализатора.
- Способ получения ранее не описанных в литературе N-(3-арил-4-фенилтиазол-2(3H)-илиден)-2-хлорацетамидов.
- Результаты исследования взаимодействия N-(3-арил-4-фенилтиазол-2(3H)-илиден)-2-хлорацетамидов с различными 3-цианопиридин-2(1H)-тионами.
- Разработка нового способа синтеза гибридных молекул, содержащих ядра 2-иминотиазолина и тиено[2,3-b]хинолина.
- Способ получения производных 5-бензоил-2-имино-2,3-дигидротиазола реакцией тиоцианатоацетофенона с триэтилортоформиатом и первичными ароматическими аминами.
- Результаты исследования биологической активности новых соединений (экспериментальные и расчетные).
- Результаты исследования структурных особенностей строения полученных соединений с привлечением данных ЯМР, ИК-спектроскопии, РСА, масс-спектрометрии и квантово-химических расчетов.

**Структура диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, выводов и списка литературы. Материал работы представлен на 162 страницах машинописного текста, включает 85 схем, 20 рисунков, 16 таблиц, 220 источников в списке литературы. Первая глава (литературный обзор) представляет собой описание и систематизацию современных методов синтеза и реакций альфа-тиоцианатокетонов. Вторая глава включает в себя обсуждение результатов, полученных автором в ходе исследования. Третья глава (экспериментальная часть) содержит конкретные методики синтезов и спектральные характеристики полученных веществ. В конце диссертации представлены выводы и список литературы.

**Личный вклад соискателя** заключается в непосредственном участии в определении целей и задач исследования, систематизации литературных данных по теме диссертации, в синтезе исходных и получении конечных продуктов реакции, измерении их физических констант, интерпретации полученных спектральных данных (ИК, ЯМР), написании всех глав диссертации. Обсуждение результатов и подготовка публикаций осуществлены совместно с научным руководителем – д.х.н. Доценко В.В.

**Степень достоверности результатов** Достоверность полученных результатов исследования подтверждается использованием современных методов исследования структуры органических соединений (ИК-спектрофотометрия, одномерная и двумерная ЯМР-спектроскопия  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  DEPTQ,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC), масс-спектрометрия высокого разрешения (HRMS), элементный анализ, рентгеноструктурный анализ) и воспроизводимостью экспериментальных результатов. Полученные результаты согласуются с имеющимися литературными данными и не выходят за рамки парадигмы современной органической химии.

**Апробация результатов работы.** Основные результаты данного исследования были представлены на международных, всероссийских и региональных конференциях: научно-практическая конференция «Теоретические и практические аспекты синтеза и доклинических испытаний новых фармакологических веществ» (ГУ ЛНР ЛГМУ им. Святителя Луки, Луганск, 2021); XXVIII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, 2021); XII Международная конференция молодых ученых по химии "MENDELEEV 2021" (СПбГУ, Санкт-Петербург, 2021); Научно-практическая конференция «Химия в современном мире», посвященная 125-летию со дня рождения Н.Н. Семенова (КубГУ, Краснодар, 2021); VIII Международная научно-методическая конференция «Фармообразование-2022» (Воронежский государственный университет, Воронеж, 2022); XIX Международная конференция «Спектроскопия координационных соединений» (Туапсе, Краснодарский край, 2022); XXX Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, 2023); Научно-практическая конференция «Химия в современном мире», посвященная 190-летию со дня рождения Д.И. Менделеева (КубГУ, Краснодар, 2024) и др.

**Поддержка.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта № МПИ-24.1/12.

**Публикации.** Содержание работы было опубликовано 4 статьях в международных рецензируемых научных журналах, входящих в международные базы Scopus и Web of Science, 3 патентах РФ, и 30 тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез N-(3-арил-4-фенилтиазол-2(3H)-илиден)-2-хлорацетамидов

Отправной платформой для реакций гетероциклизации стал фенацилтиоцианат ( $\alpha$ -тиоцианатоацетофенон) **1**. Тиоцианат **1** синтезировали по известной<sup>1</sup> методике (схема 1). Строение полученного вещества доказано комплексом спектральных данных, а также подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (рис. 2).

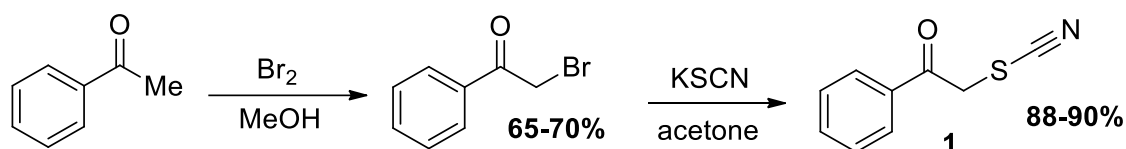
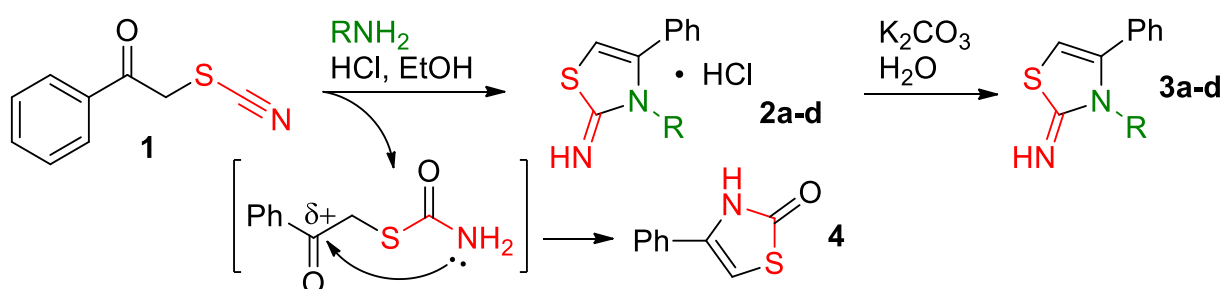


Схема 1

Конструирование 2-иминотиазолинового фрагмента осуществлялось на основе реакции фенацилтиоцианата **1** с первичными ароматическими аминами в присутствии 10%-ной водной  $\text{HCl}$  по модифицированной методике (схема 2). Полученные гидрохлориды **2a-d** без выделения подвергались обработке поташом с образованием свободных оснований **3a-d** с умеренными выходами 35-71%. Методом ТСХ установлено, что наряду с образованием целевых продуктов в реакционной массе параллельно протекал гидролиз тиоцианатоацетофенона **1**, который сопровождался циклизацией с образованием побочного продукта, известного<sup>2</sup> 4-фенилтиазол-2(3H)-она **4**. В индивидуальном виде продукт гидролиза **4** был выделен после кипячения тиоцианата **1** в присутствии разбавленной  $\text{HCl}$ . Строение тиазолоната **4** подтверждено методом РСА (Рис. 2).



**2, 3:** R = Ph (**a**) (58%); 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**) (66%); 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**) (35%); 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**) (71%).

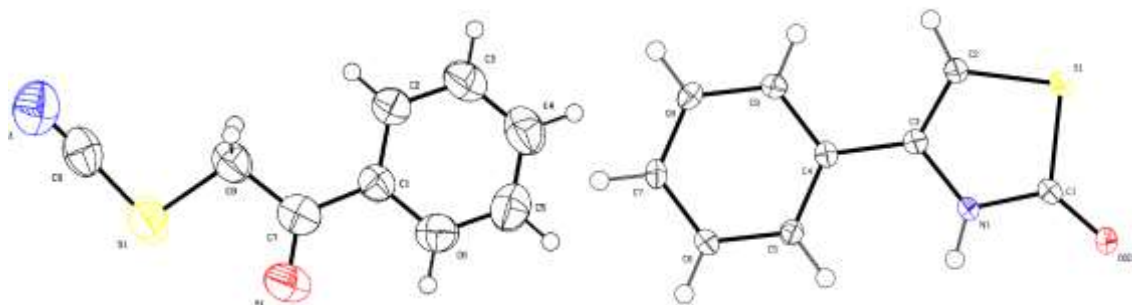
Схема 2

Для подавления гидролиза были проведены дополнительные эксперименты. Тем не менее, хотя использование готового гидрохлорида анилина или продува-

<sup>1</sup> Gouda, M. A. 1-Phenyl-2-thiocyanatoethanone as Synthons in Heterocyclic Synthesis // M. A. Gouda // Synthetic Communications. – 2013. - № 43. – P. 2547 – 2574.

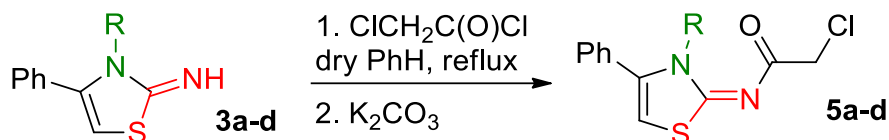
<sup>2</sup> Arapides, L. Umlagerung von Rhodanketonen in Oxythiazole und Reduction der letzteren zu Thiazolen / L. Arapides // Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1888. - № 249. – P. 7–26.

ние сухого HCl в раствор тиоцианата **1** и анилина в абсолютном EtOH дает целевые 2-иминотиазолины **3**, выходы оказались сопоставимыми. Структура соединения **3b** дополнительно охарактеризовано методами двумерной ЯМР-спектроскопии  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (таблица 1). Структура полученных соединений подтверждена комплексом спектральных методов – ИК и ЯМР спектроскопией (рис. 3А).



**Рисунок 2** – Структура тиоцианата **1** (слева) и тиазолона **4** (справа) (данные PCA)

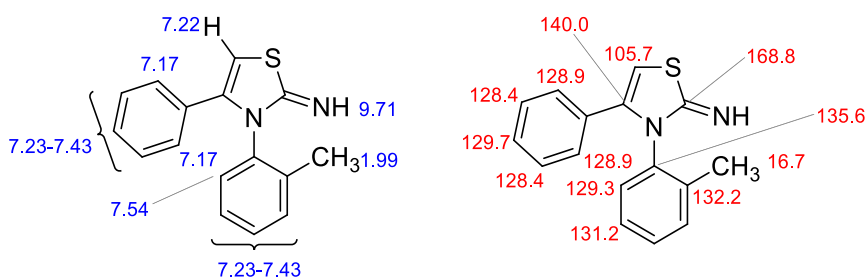
Полученные 2-иминотиазолины **3a-d** обработкой хлорацетилхлоридом в абсолютном бензоле были превращены в ранее не описанные хлорацетамиды **5a-d** с выходами 66-73% (Схема 3):



**5:** R = Ph (**a**) (68%); 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**) (73%); 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**) (71%); 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**) (89%).

**Схема 3**

**Таблица 1** – Основные корреляции в  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC ЯМР спектрах иминотиазолина **3b**. Химсдвиги для ядер  $^{13}\text{C}$  указаны **красным**, для  $^1\text{H}$  **синим**



Сигналы в спектре $^1\text{H}$ ЯМР, $\delta$ , м.д.	Корреляции в $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HSQC спектре, $\delta$ , м.д.	Корреляции в $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HMBC спектре, $\delta$ , м.д.
1.99 с (3H, Me)	16.7* (Me)	132.2 (C <sup>2</sup> NAr); 135.6 (C <sup>1</sup> NAr)
7.17 д (2H, H <sup>2</sup> H <sup>6</sup> Ph)	128.9* (C <sup>2</sup> H C <sup>6</sup> H Ph)	129.7* (CH Ar); 140.0 (C <sup>4</sup> )
7.22 с (1H, H <sup>5</sup> )	105.7* (C <sup>5</sup> H)	140.0 (C <sup>4</sup> ); 168.8 (C=NH)
7.23-7.43 м (6H, H Ar)	127.9* (CH Ar); 128.4* (2C C <sup>3</sup> C <sup>5</sup> N-Ph); 128.5 (C Ar);	16.7* (CH <sub>3</sub> ); наложение сигналов
7.54 д (1H, H <sup>6</sup> 2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	129.3* (C <sup>6</sup> H Ar);	131.2* (C <sup>5</sup> H Ar); 135.6 (C <sup>1</sup> NAr);
9.71 уш.с (1H, NH)	—	—

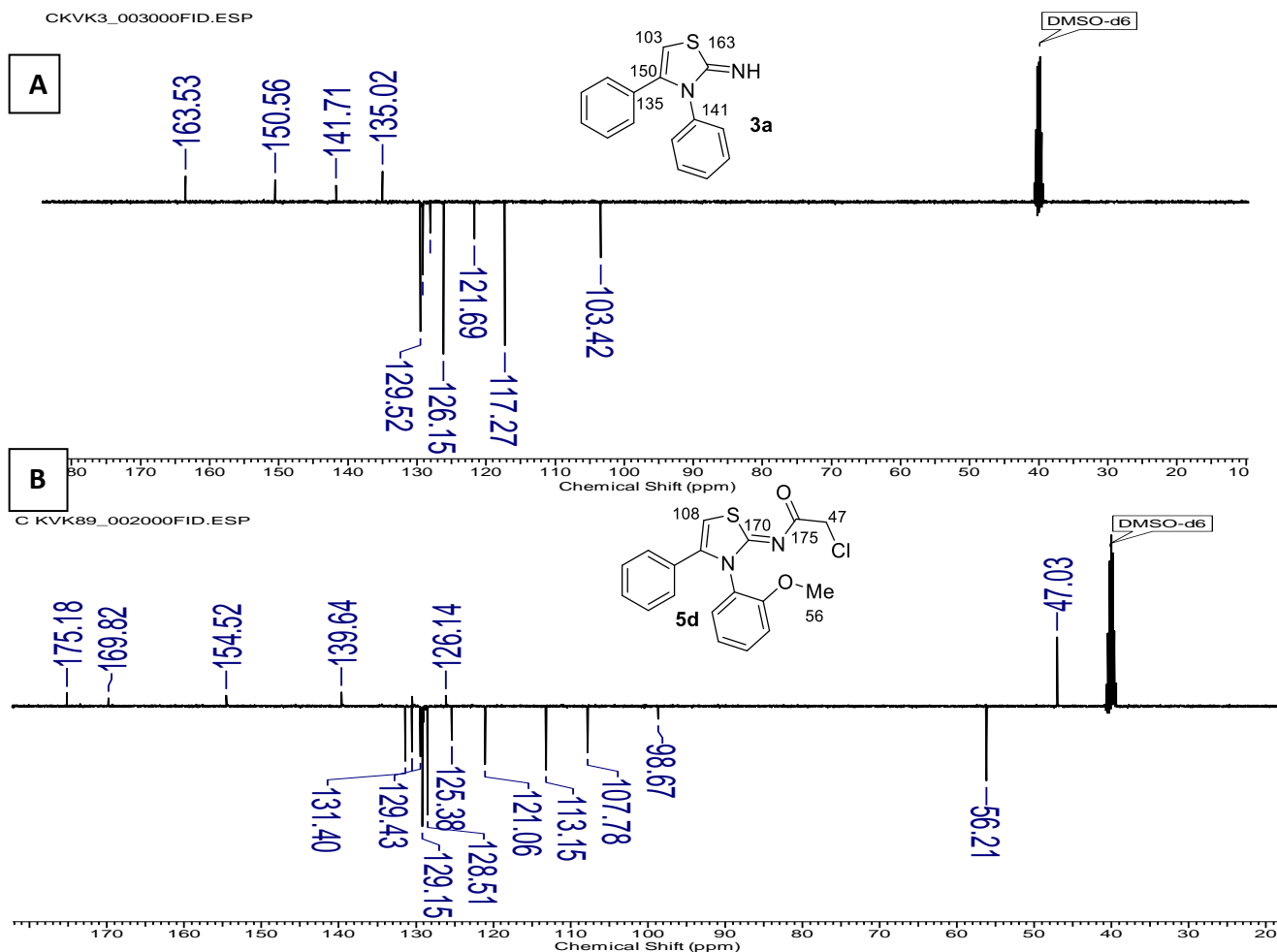


Рисунок 3 – Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ соединений **3a** (A) и **5d** (B)

Хлорацетамиды **5a-d** интересны как агрохимикаты или их предшественники, а также как реагенты для тонкого органического синтеза. Структуры соединений **5a-d** подтверждены комплексом спектральных методов (ИК, ЯМР-спектроскопия) (рис. 3B).

## 2. Синтез и свойства 1,3-дитиоцианатоацетона

Дитиоцианатоацетон **6**, благодаря наличию ряда активных реакционных центров, представляет собой молекулу с широкими возможностями для модификации. Однако к настоящему времени синтезу и свойствам данного соединения уделено незначительное внимание, данные представлены в литературе в немногочисленных источниках<sup>3,4</sup>. Для получения дитиоцианатоацетона **6** 1,3-дихлорацетон вводили в реакцию с роданидом калия (схема 4):

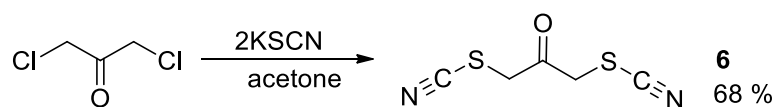


Схема 4

<sup>3</sup> Пономарев Ф.Г. Синтез симметричных диродан- и хлорроданацетона // Труды Воронежского гос. ун-та. – 1937. – Т. 9. – Вып.3. – С. 167-171.

<sup>4</sup> Dai, J., Jiang, C., Gao, G., Zhu, L., Chai, Y., Chen, H., Liu, X. Dissipation pattern and safety evaluation of cartap and its metabolites during tea planting, tea manufacturing and brewing // Food chemistry. – 2020. – Vol. 314. – P. 126165.

Нами было установлено, что взаимодействие 1,3-дителиоцианатоацетона с ароматическими аминами приводит к образованию производных 2-иминотиазолина **7** (Ar = Ph) (схема 5). По данным ИК- и ЯМР-спектроскопии, в реакцию вовлекается, наряду с C=O группой, только одна из SCN-групп. Мягкий гидролиз дителиоцианата **6** в кислой среде приводит к ранее не описанному производному 2-оксотиазолина **8**. Строение полученных соединений доказано комплексом спектральных методов, а также дополнительно подтверждено данными РСА (рис. 4).

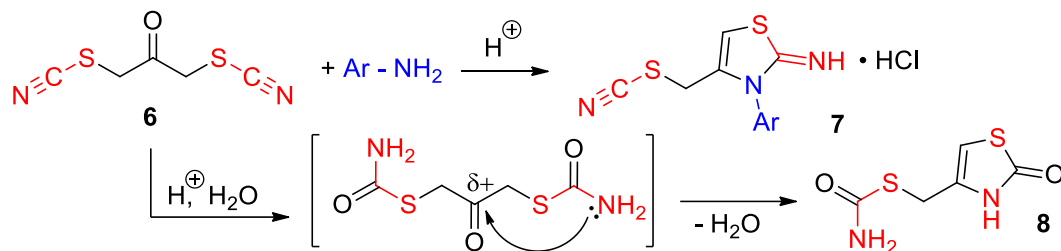


Схема 5

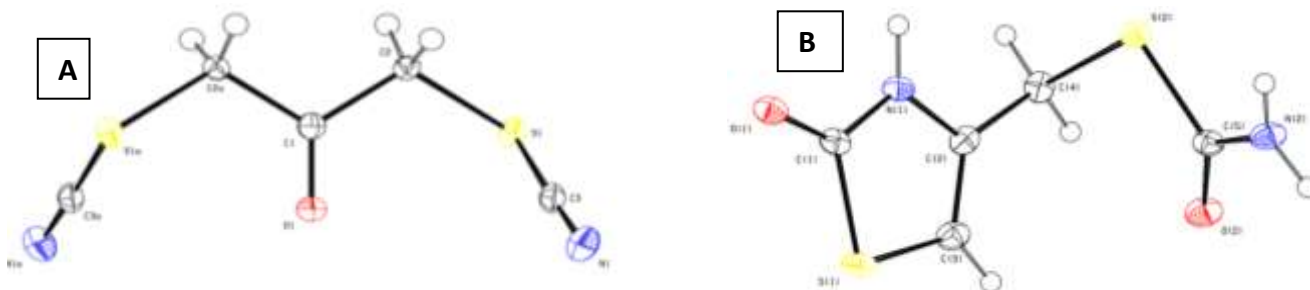
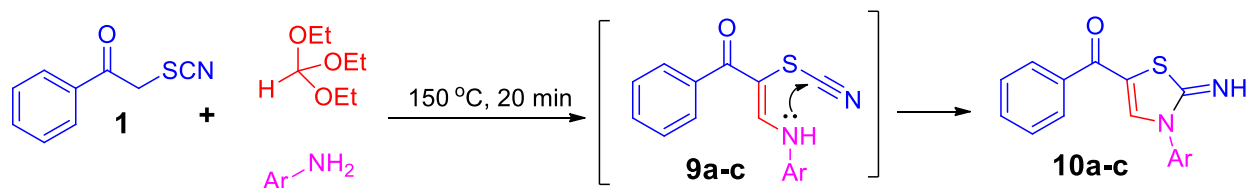


Рисунок 4 – Строение дителиоцианата **6** (A) и тиазолонa **8** (B) по данным РСА

### 3. Синтез 5-арил-2-имино-2,3-дигидротиазолов

Использование  $\alpha$ -тиоцианатокетонов в качестве метиленактивных соединений является малоизученным направлением, число работ в этой области химии роданокарбонильных соединений невелико. При этом стоит отметить, что продукты взаимодействия зачастую подвергаются дальнейшей гетероциклизации с образованием соединений, который трудно получить иным путем.

К настоящему времени реакция  $\alpha$ -роданокетонов с первичными аминами и триэтилортоформиатом в литературе не была описана. Нами установлено, что нагревание  $\alpha$ -тиоцианатоацетофенона **1** с анилинами в присутствии избытка триэтилортоформиата (схема 6) приводит к образованию стабильных 5-арил-2-имино-2,3-дигидротиазолов **10**.



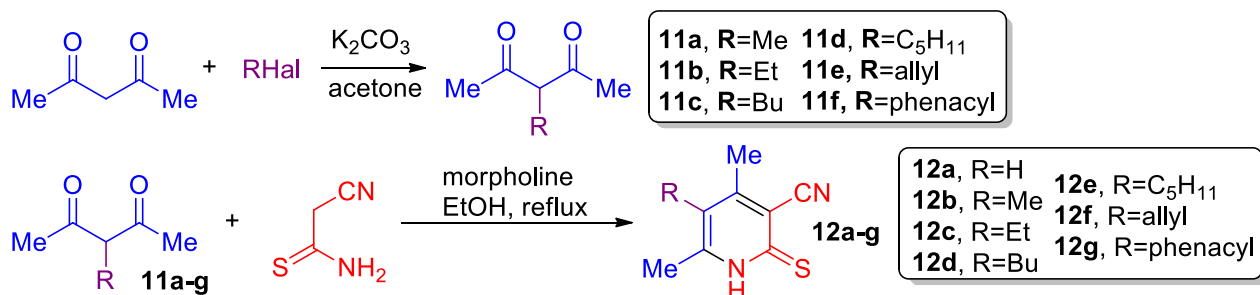
**9, 10 a:** Ar = Ph (51 %); **b:** Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (37 %); **c:** Ar = 4-IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (43 %).

Схема 6

Реакция **1** с ортоэфиром и анилинами не требует катализа и экзотических реагентов и растворителей. Дополнительными преимуществами предложенного нами подхода является препаративная доступность и быстрота синтеза, доступные исходные реагенты. Реакция, очевидно, протекает через образование  $\alpha$ -роданоенаминокетонов **9**, которые в условиях реакции спонтанно циклизируются в целевые продукты **10**. Структура полученных соединений подтверждена комплексом спектральных методов (ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  DEPTQ).

#### 4. Синтез новых гетеродимеров со структурными фрагментами 2-иминотиазолина, никотинонитрила и тиенопиридина

Синтез пиридиновых компонентов гетеродимеров, 3-цианопиридин-2-(1*H*)-тионов **12**, был осуществлен в 2 стадии по известной общей методике<sup>5</sup>, однако нам удалось получить ряд ранее не описанных соединений. На первой стадии проводили реакцию алкилирования ацетилацетона (схема 7). Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью метода ГХ-МС. На второй стадии проводили реакцию ацетилацетона и его алкилированных производных с цианотиоацетамидом по Гуарески-Торпу в присутствии морфолина, что приводило к образованию 3-цианопиридин-2-(1*H*)-тионов **12a-g** (схема 7). Строение полученных соединений подтверждено спектральными данными (ИК, ЯМР), а также РСА (рис. 5-А).



**12 a**: R = H (99 %); **b**: R = Me (74 %); **c**: R = Et (71 %); **d**: R = Bu (82 %); **e**: R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (70 %); **f**: R = аллил (83 %); **g**: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C(O)CH<sub>2</sub> (47 %).

Схема 7

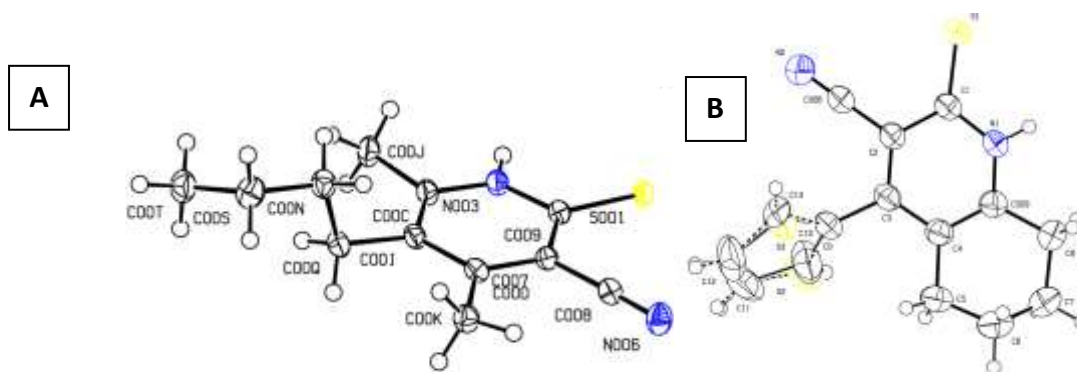
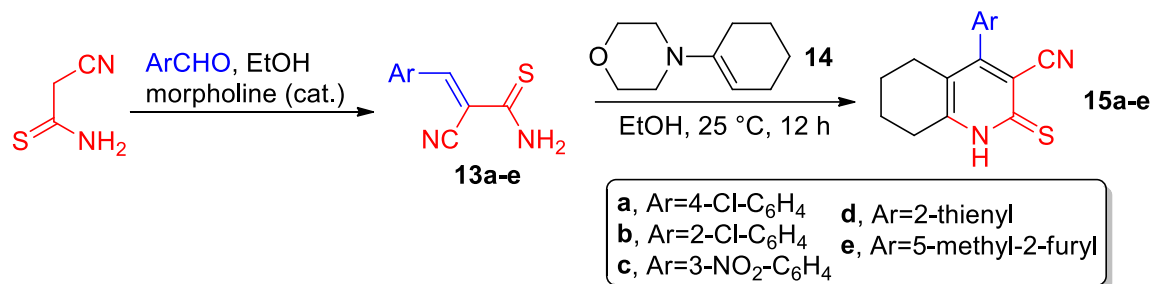


Рисунок 5 – Данные РСА для исходных соединений **12d** (А) и **15d** (В)

<sup>5</sup> Frolova N. G., Zav'yalova V. K., Litvinov V. P. Synthesis of 4,5,6-trisubstituted 3-cyanopyridine-2(1*H*)-thiones based on  $\alpha$ -substituted  $\beta$ -diketones // Russian chemical bulletin. – 1996. – Vol. 45. – P. 2578-2580.

Для получения гетеродимеров с фрагментом хинолина нами также были получены хинолин-2-(1*H*)-тионы **15** (Схема 8). Мы воспользовались известной<sup>6,7</sup> реакцией 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)морфолина **14** с 3-арил-2-цианотиоакриламидами **13**, генерируемыми *in situ* из ароматических альдегидов и цианотиоацетамида<sup>8</sup>. Несмотря на то, что подобный способ получения 2-тиоксохинолин-3-карбонитрилов описан еще в 1985 г., получение соединений **15b,c,e** в литературе не описано. Дополнительно строение хинолинов **15a, 15d, 15e** изучено с помощью методов двумерной ЯМР спектроскопии (<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC). Также хинолин **15d** охарактеризован методом PCA (рис. 5-B).



**Схема 8**

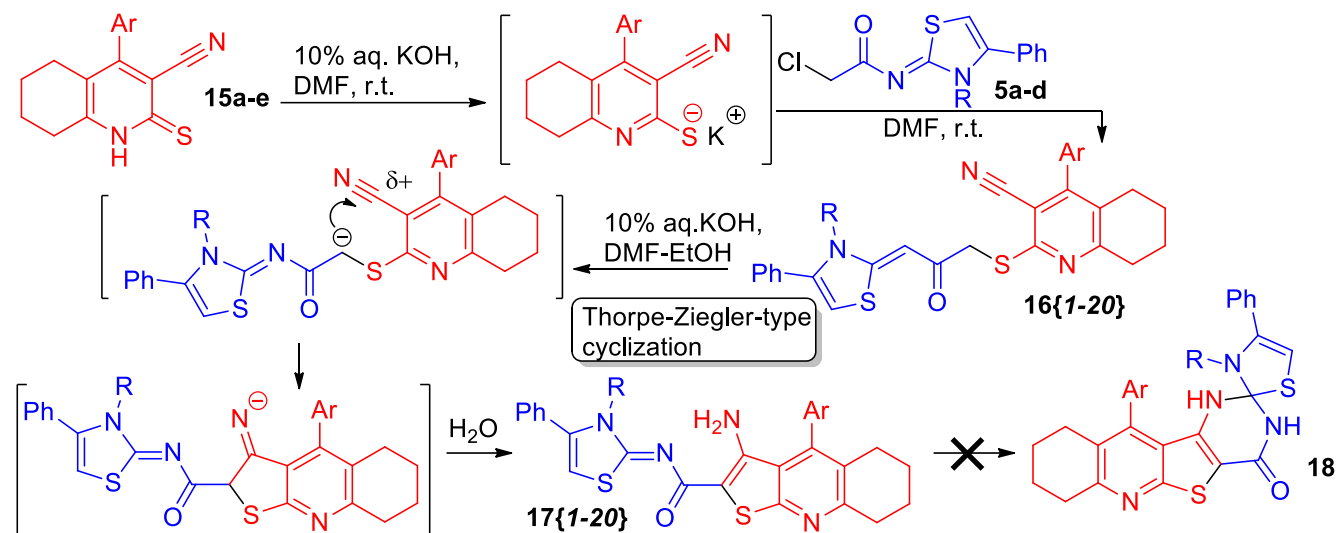
S-Алкилированием тионов **15a-e** с помощью хлорацетамидов **5a-d** получена небольшая библиотека молекулярных гибридов **16{1-20}** (выходы 64-93%, Схема 9). Реакция легко протекает в водном ДМФА в присутствии эквимольного количества KOH, необходимого для генерирования из тионов **15a-e** тиолат-ионов как нуклеофилов. Строение соединений **16{1,10}** охарактеризовано методами 2D ЯМР спектроскопии (<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC). Характерной особенностью ИК-спектров соединений **16{1-20}** является отсутствие явно выраженной полосы поглощения C=O группы. Полоса поглощения сопряженной C≡N-группы находится в интервале  $\nu$  2216-2226 см<sup>-1</sup>. По сравнению с сигналами ClCH<sub>2</sub> группы в ЯМР-спектрах хлорацетамидов **5a-d** (<sup>1</sup>H  $\delta$  4.18-4.27 м.д., <sup>13</sup>C  $\delta$  43.6-46.5 м.д.), сигналы фрагмента SCH<sub>2</sub> в ЯМР-спектрах соединений **16** несколько смещены в область сильных полей (<sup>1</sup>H  $\delta$  4.05-4.15 м.д., <sup>13</sup>C  $\delta$  36.7-37.3 м.д.). Другими характерными сигналами в <sup>13</sup>C ЯМР спектрах соединений **16** являются сигналы углерода C<sup>5</sup>N тиазолинового фрагмента ( $\delta$  106.9-108.0 м.д.), смещенные в область сильных полей сигналы фрагмента C<sup>3</sup>-C≡N (соответственно  $\delta$  100.5-104.4 м.д. и  $\delta$  114.1-115.9 м.д.). Относительно аналогичных сигналов в <sup>13</sup>C ЯМР спектрах хлорацетамидов **5**, сигналы углеродов иминогруппы и C=O заметно смещены в сильное поле ( $\delta$  168.2-171.8 м.д. против  $\delta$  159.8-169.4 м.д. для C=N и  $\delta$  175.9-176.4 м.д. против  $\delta$  165.6-

<sup>6</sup> Шаранин Ю.А., Родиновская Л.А., Литвинов В.П., Промоненков В.К., Мортиков В.Ю., Шестопапов А.М. // ЖОрХ. – 1985. – Т. 21. – № 3. – С. 683.

<sup>7</sup> Шаранин Ю.А., Литвинов В.П., Шестопапов А.М., Нестеров В.Н., Стручков Ю.Т., Шкловер В.Е., Промоненков В.К., Мортиков В.Ю. // Изв. АН СССР. Сер. Хим. – 1985. – № 8. – С. 1768.

<sup>8</sup> Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. // Успехи химии. – 2018. – Т. 87. – № 9. – С. 1.

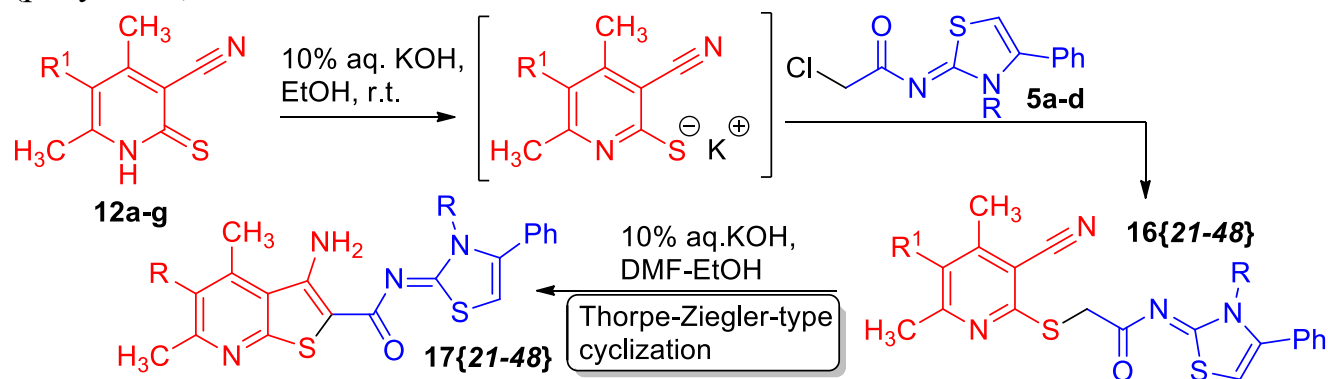
174.9 м.д. для C=O). Соединения **16** оказались удобными интермедиатами для синтеза ранее не описанных в литературе 2-иминотиазолин–тиено[2,3-*b*]хинолиновых гетеродимеров **17**. Так, обработка соединений **16**{1-20} водным KOH в смеси EtOH-DMF при нагревании приводит через внутримолекулярную циклизацию по типу реакции Торпа-Циглера к тиенохинолинам **17**{1-20} с хорошими выходами (63-92%) (Схема 9). Следует отметить, что образования спиро-структур типа **18** не отмечалось даже при длительном кипячении в DMF.



**16,17:** R = Ph, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-тиенил, 5-метил-2-фурил.

### Схема 9

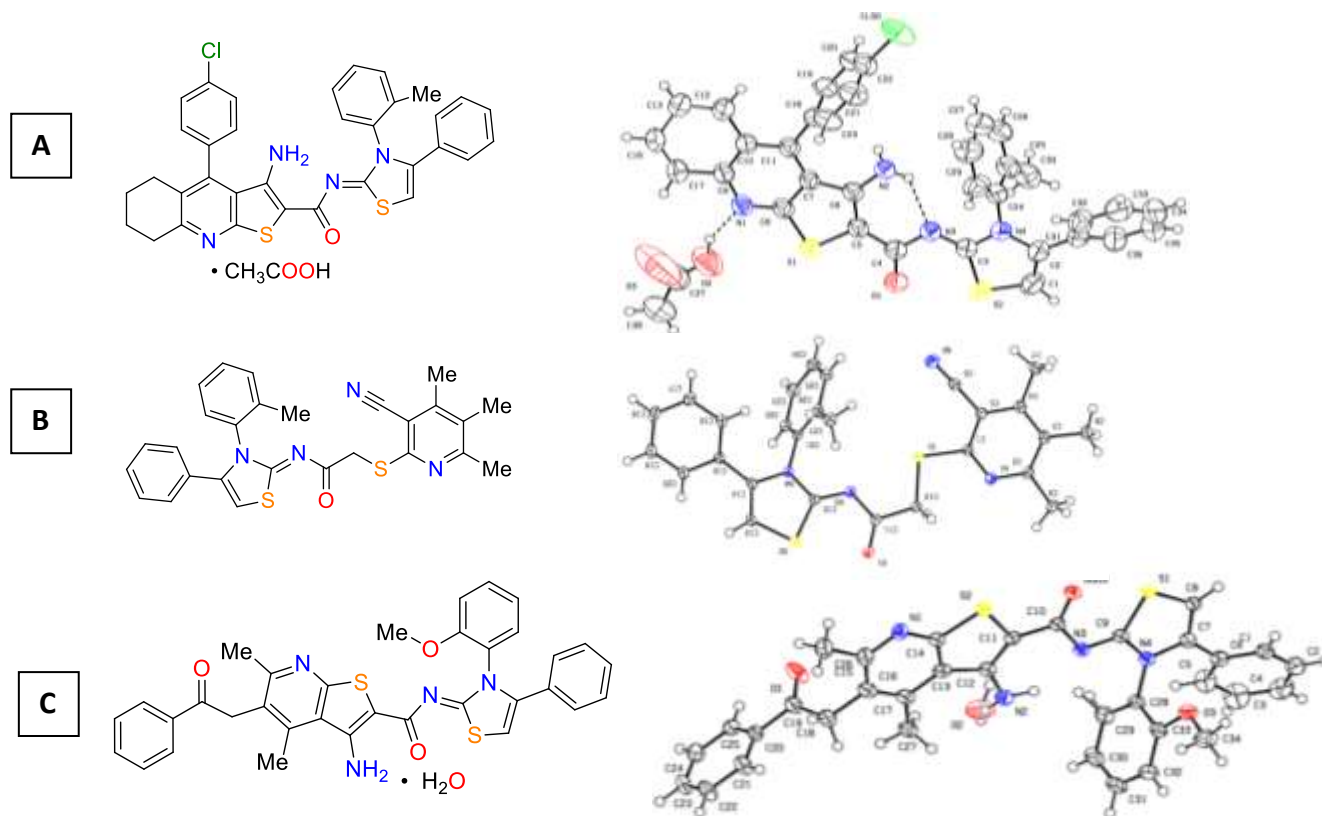
Аналогично хинолинам **15**, S-алкилированием 3-цианопиридин-2(1H)-тионов **12a-g** с помощью хлорацетамидов **5a-d** получена небольшая библиотека молекулярных гибридов с фрагментом никотинонитрила **16**{21-48} (выходы 64-93%) (Схема 10). Никотинонитрилы **16**{21-48} также легко циклизуются по Торпу-Циглеру с образованием ранее не описанных гибридных молекул **17**{21-48}, несущих фармакофорные фрагменты 2-иминотиазолина и тиено[2,3-*b*]пиридина. Строение ключевых структур **17**{6}, **16**{29} и **17**{48} подтверждено данными РСА (рисунок б).



**16,17:** R = Ph, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup> = H, Me, Et, Bu, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, аллил, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C(O)CH<sub>2</sub>.

### Схема 10

Соединения **17** представляют собой бежевые или светло-желтые мелкокристаллические порошки, нерастворимые в EtOH и EtOAc, малорастворимые в ацетоне, умеренно растворимые в AcOH, ДМФА и ДМСО.



**Рисунок 6** – Данные РСА для соединений **17{6}** (A), **16{29}** (B) и **17{48}** (C)

### 5. Квантово-химические исследования структур **16** и **17**

Необычной особенностью ИК-спектров соединений **16** и **17** является полное отсутствие в области свыше  $1600 \text{ см}^{-1}$  ожидаемой полосы валентных колебаний карбонильной группы  $\nu(\text{C}=\text{O})$  (рис. 7). Мы предположили, что причиной является высокая степень сопряжения  $\text{C}=\text{O}$  с тиеноазиновым и 2-иминотиазолиновым фрагментами, в результате чего может происходить существенное уменьшение частоты полосы поглощения  $\text{C}=\text{O}$  и наложение с полосами поглощения  $\text{C}=\text{C}$  связей ароматических остатков и прочими полосами в области  $\nu < 1600 \text{ см}^{-1}$ . Для выяснения этого вопроса мы предприняли квантовохимическое исследование различных конформеров тиенохинолина **17{6}** (для которого имеются данные РСА) и ожидаемой картины в ИК-спектрах.

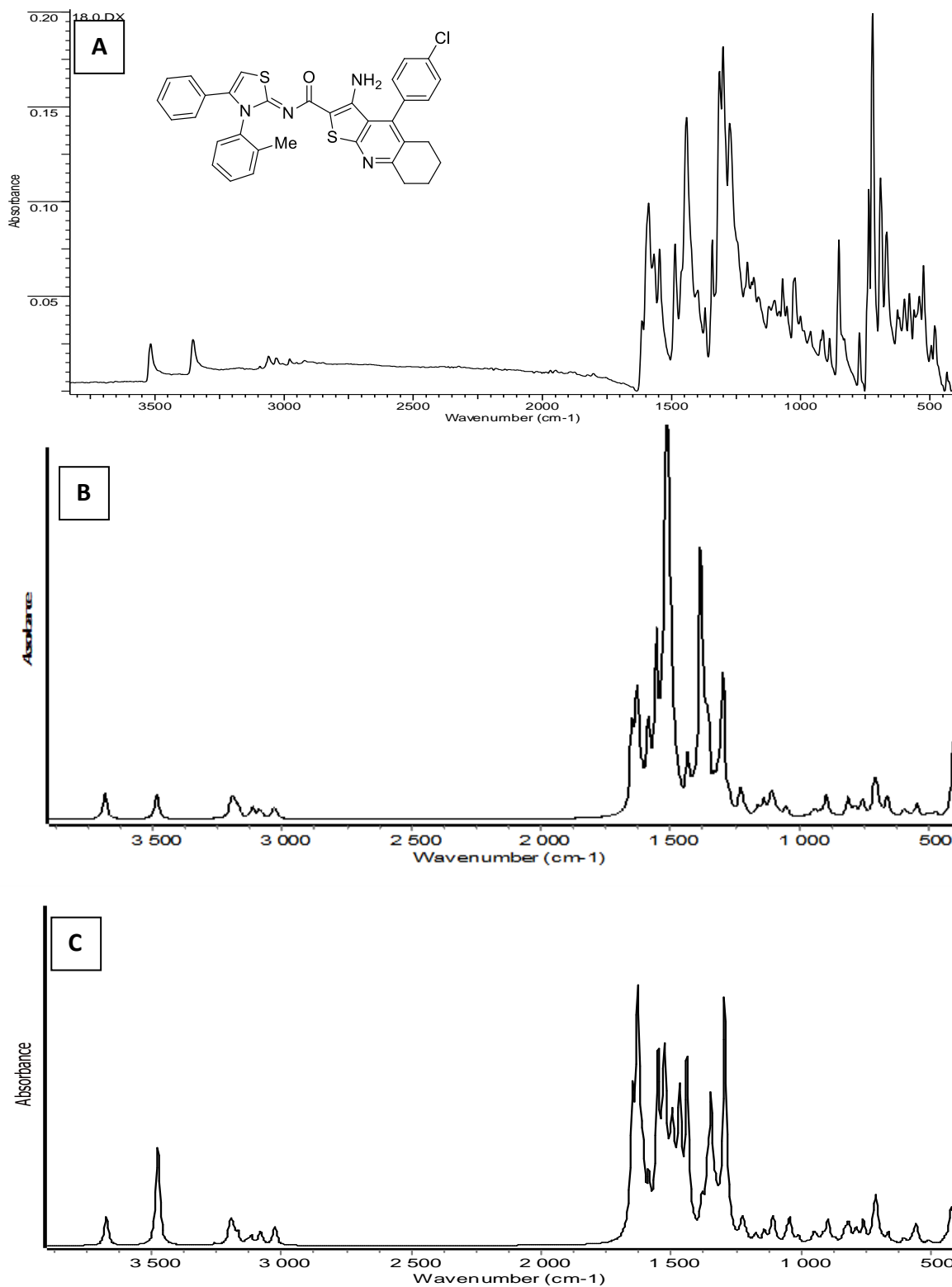
Расчет энергии молекул в основном состоянии осуществляли после предварительного поиска наиболее устойчивых конформеров при помощи полуэмпирического метода AM1 с последующей оптимизацией геометрии каждого конформера в рамках теории DFT. Квантово-химические DFT расчеты молекулярной геометрии и ИК-спектров производили в программном пакете ORCA 4.2 с использованием известного гибридного обменно-корреляционного функционала B3LYP с дисперсионной поправкой Grimme с демпфированием Беке-Джонсона D3BJ (для

учета Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий) в трехэкспоненциальном валентно-расщепленном базисном наборе Попла 6-311G(2df,2pd).

В результате проведенных расчетов было установлено, что соединение **17{6}** может существовать в форме двух основных конформаций, возникающих вследствие вращения вокруг связи C15–C16 (рис. 8-А, 8-В). Конформация **А** (*s-транс*) закреплена водородной связью O17...H52 (длина 1.98 Å), а в конформации **В** (*s-цис*) реализуется водородная связь N14...H52 (длина 1.95 Å). Конформация **В** является несколько более устойчивой, чем конформация **А** (разница в энергии с *s-транс* конфигурацией в среде уксусной кислоты составляет 2.5 кДж/моль), что соответствует данным РСА (см. рис. 6-А).

Вероятной причиной большей устойчивости *s-цис* конфигурации является π-π-стэкинг между фенильным и хлорфенильным кольцами. Подтверждением может служить тот факт, что квантово-химический расчет функционалом B3LYP в аналогичном базисе без дисперсионной поправки определяет *s-транс* конфигурацию как более устойчивую (разница в энергии с *s-цис* конфигурацией в среде уксусной кислоты составляет 5.4 кДж/моль), а фенильный и хлорфенильный фрагменты в оптимизированной структуре располагаются на большем расстоянии друг от друга, чем в случае расчета с дисперсионной поправкой. Расчетный угол наклона между осями ароматических колец составляет 26.9° без учета дисперсионной поправки и 45.9° при ее использовании (по данным РСА этот угол равен 48.8°).

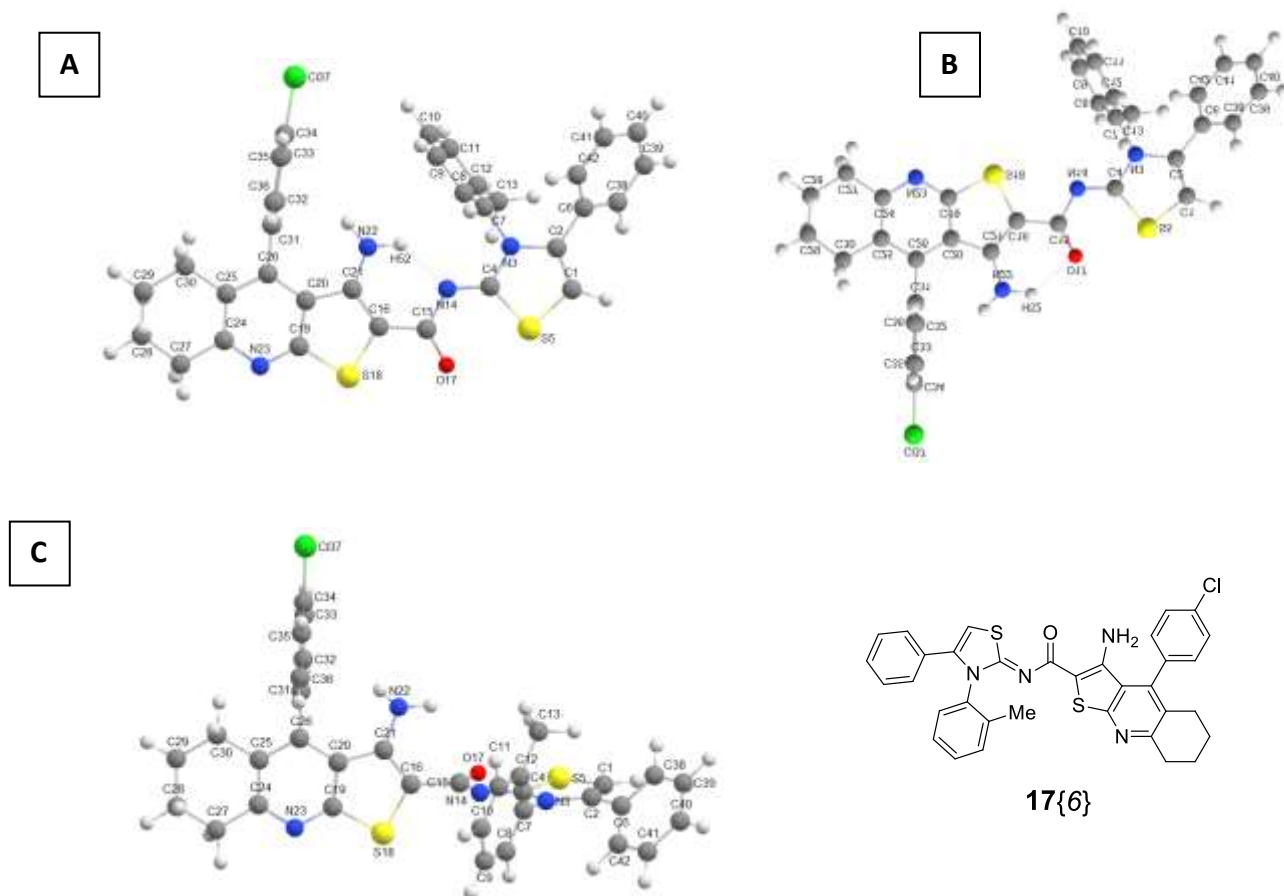
Для оценки возможности конформационного перехода между *s-цис* и *s-транс* изомерами методом расслабленного поверхностного сканирования (relaxed surface scan) были определены молекулярная структура и энергия переходного состояния между ними (рис. 8-С). Рассчитанный барьер вращения вокруг связи C15–C16 составил 58.6 кДж/моль, что является достаточно высокой величиной для конформационного перехода и указывает на низкую вероятность взаимопревращения *s-цис* и *s-транс* конформеров. Причиной данного факта является повышенная кратность связи C15–C16, вызванная сопряжением между тиенохинолиновым циклом и карбонильной группой (рассчитанный порядок связи по Лёвдину составил 1.22).



**Рисунок 7** – Экспериментальный (НПВО) ИК-спектр тиенохинолина **17{б}** (A), в сравнении с расчетными спектрами конформеров *s-транс* (B) и *s-цис* (C)

Расчетные ИК-спектры для *s-цис* конформера достаточно неплохо коррелируют с экспериментальным спектром, особенно при использовании стандартного

поправочного коэффициента<sup>9</sup> (средняя абсолютная процентная ошибка МАРЕ в определении колебательных частот составляет 3.03% и 1.42% соответственно). Результаты представлены в Таблице 2.



**Рисунок 8** – Оптимизированные на уровне B3LYP-D3BJ/6-311+G(2d,p) молекулярные структуры *s*-цис (А), *s*-транс (В) конформеров соединения **17{6}** и переходного состояния между ними (С)

Рассчитанный максимум полосы валентных колебаний связи C=O для *s*-цис конформера тиенохинолина **17{6}** находится при  $1609\text{ см}^{-1}$ , но с учетом стандартной поправки, используемой для расчета колебательных частот,<sup>9</sup> величина снижается до  $1572\text{ см}^{-1}$ , что согласуется с экспериментальными данными ( $1558\text{ см}^{-1}$ ).

<sup>9</sup> Andersson M. P., Uvdal P. New scale factors for harmonic vibrational frequencies using the B3LYP density functional method with the triple- $\zeta$  basis set 6-311+ G (d, p) // The Journal of Physical Chemistry A. – 2005. – Vol. 109. – №. 12. – P. 2937-2941.

**Таблица 2** – Сравнение экспериментальных колебательных частот с данными квантово-химического расчета для *s-цис* конформера тиенохинолина **17{6}**

Отнесение полосы поглощения	Полосы поглощения в экспериментальном спектре, см <sup>-1</sup>	Расчетные полосы поглощения, см <sup>-1</sup>	
		без поправочного коэффициента	с поправочным коэффициентом*
$\nu_{as}$ NH <sub>2</sub>	3470	3677	3592
$\nu_s$ NH <sub>2</sub>	3273	3474	3394
$\nu$ C(Ar)-H	3051	3188	3114
$\nu_{as}$ CH <sub>2</sub>	2934	3059	2988
$\nu_s$ CH <sub>2</sub>	2862	3000	2931
$\delta$ NH <sub>2</sub>	1595	1635	1597
$\nu$ C=O	1558	1609	1572
$\nu$ C-C(Ar)	1539	1573	1537
$\nu$ C=N	1479	1549	1513
$\nu$ C-C(Ar)	1443	1515	1480
$\nu$ C-C(Ar)	1396	1431	1398
$\omega$ CH <sub>2</sub>	1325	1346	1315
$\nu$ C(O)-N	1315	1339	1308
$\tau$ CH <sub>2</sub>	1275	1301	1271
$\tau$ CH <sub>2</sub>	1248	1278	1248
$\delta_{пл.}$ C(Ar)-H	1190	1227	1199
$\delta_{пл.}$ C(Ar)-H	1085	1107	1081
$\delta_{пл.}$ C(Ar)-H	1016	1043	1019
скелетные	881	897	906
$\delta_{внепл.}$ C(Ar)-H	837	853	862
$\delta_{внепл.}$ C(Ar)-H	766	745	752
$\delta_{внепл.}$ C(Ar)-H	721	711	718
скелетные	694	685	692
скелетные	565	577	583
<b>МАРЕ, %</b>	<b>-</b>	<b>3.03</b>	<b>1.42</b>

\* – Поправочный коэффициент 0.9679 для высокочастотных (>1000 см<sup>-1</sup>) и 1.0100 для низкочастотных колебаний (<1000 см<sup>-1</sup>)<sup>9</sup>

## 6. Исследование биологической активности

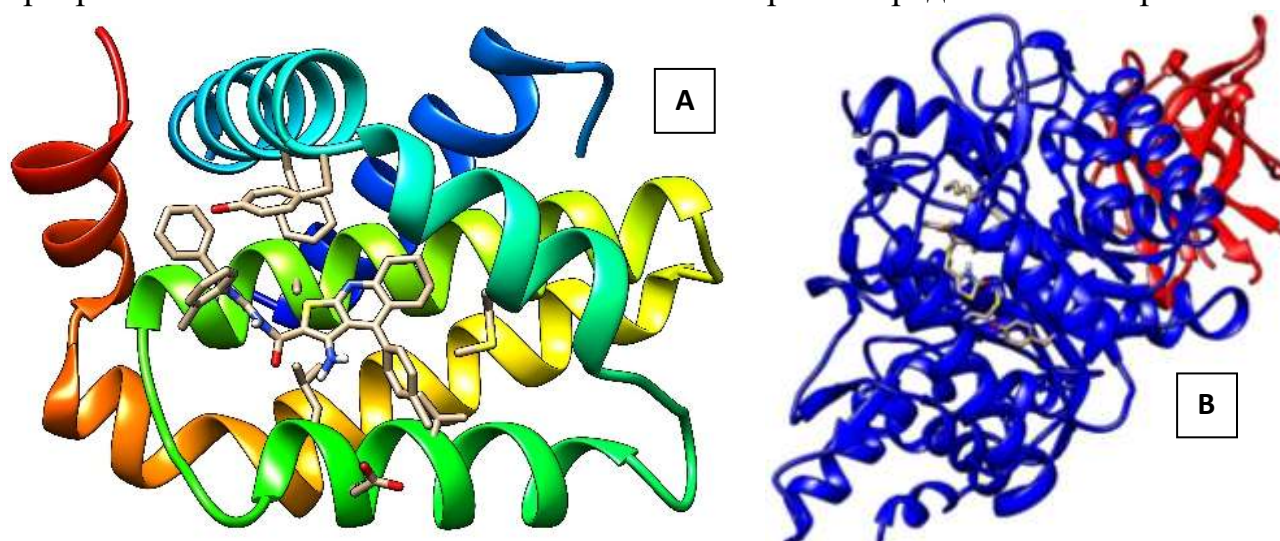
Расчетными методами был проведен предикторный анализ возможной биологической активности (*in silico*) ряда синтезированных соединений с помощью доступных программных сервисов (OSIRIS Property Explorer, SwissADME). Анализ структур соединений на соответствие «правилу пяти» Липински [молекулярная масса (MW) ≤ 500, *cLogP* ≤ 5.0, TPSA ≤ 140 Å<sup>2</sup>, число Н-акцепторов ≤ 10, Н-доноров ≤ 5] произведен с использованием программного пакета OSIRIS Property Explorer. Были рассчитаны следующие параметры: *cLogP* [логарифм коэффициента распределения между *n*-октанолом и водой  $\log(c_{octanol}/c_{water})$ ], растворимость (*logS*), площадь топологической полярной поверхности (Topological Polar Surface Area, TPSA), ряд токсикологических характеристик – рисков побочных эффектов (мутагенные, параметр сходства с известными лекарственными препаратами (drug-likeness), а также общая оценка фармакологического потенциала соединения (drug score). Расчетные данные (выборочно) представлены в Табл. 3.

**Таблица 3** – Риски токсичности и физико-химические параметры для некоторых молекул (выборочно)

Соединение	Риск токсичности*				Физико-химические параметры					
	A	B	C	D	<i>cLogP</i>	<i>logS</i>	MW	TPSA	Drug like-ness	Drug Score
<b>3a</b>	-	-	-	-	3,28	-2.96	266.0	52.39	3.42	0.83
<b>3d</b>	-	+	-	+	0,94	-2,31	296,0	94.38	4,53	0.33
<b>5a</b>	+	+	-	+	2.68	-3.20	266.0	57.97	2.95	0.18
<b>6</b>	+	+	+	+	0.14	-1.18	172	115.2	-4.02	0.15
<b>7</b>	+	+	+	+	2.29	-3.13	261	101.4	-1.67	0.16
<b>8</b>	-	-	-	-	0.15	-2.58	190	122.7	0.42	0.76

\* Знаком «+» или «-» показано наличие или отсутствие эффекта. А – мутагенность, В – канцерогенность, С – раздражающее действие, D – репродуктивные эффекты.

Кроме того, для ряда молекул были спрогнозированы возможные протеиновые мишени с использованием протокола протеин-лигандного докинга GalaxyWeb Sagittarius. Оптимизированные по геометрии и минимуму энергии 3D-структуры соединений были генерированы с использованием программного пакета ORCA 4.2. Визуализация ряда протеин-лигандных комплексов сделана с использованием программного комплекса UCSF Chimera и выборочно представлена на рис. 9.

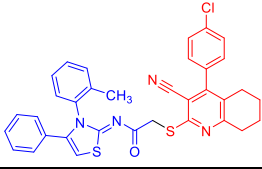
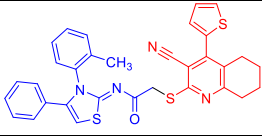
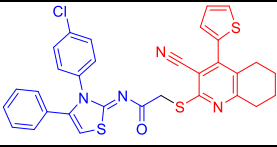
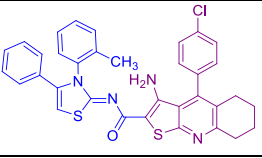
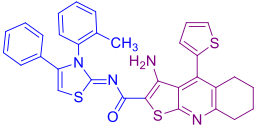
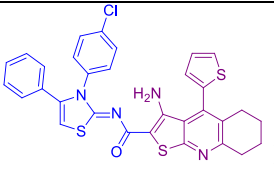
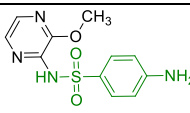


**Рисунок 9** – Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса соединения **17{6}** и Vcl-2-подобного белка 9 PDB ID 1LXL (A); соединения **5a** и сигнального белка (PDB ID 5vak) (B)

В целом, по результатам молекулярного докинга полученные соединения обнаруживают средство к широкой группе белковых мишеней – белкам-ингибиторам апоптоза, сигнальным белкам, ингибиторам изозимных форм карбоангидраз, что создает перспективы для дальнейшего поиска противоопухолевых соединений, диуретиков и препаратов для лечения глаукомы.

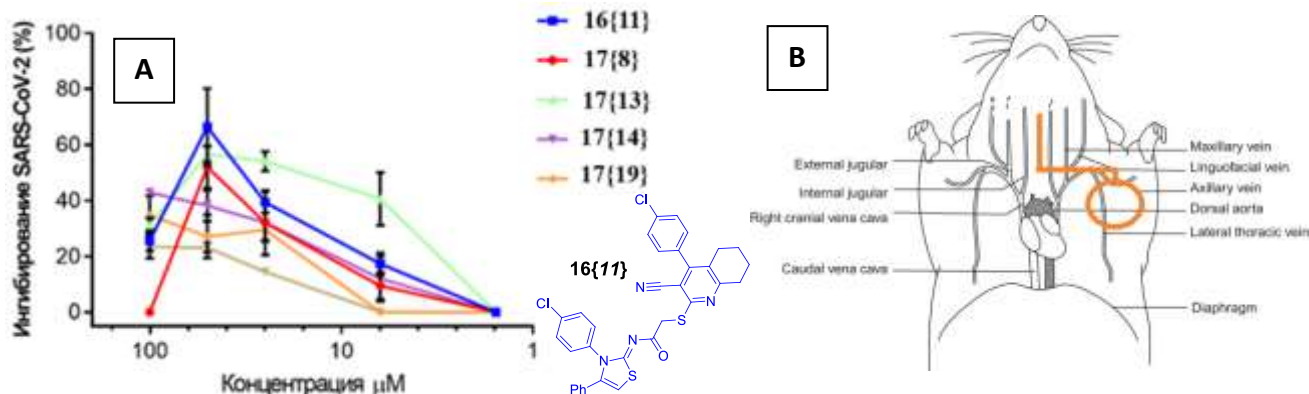
Также для соединений **16**{6,9,14} и **17**{6,9,14} в условиях полевого эксперимента на базе Федерального научного центра биологической защиты растений (ФНЦ БЗР, Краснодар) изучена антидотная активность в отношении гербицида 2,4-Д на культуре подсолнечника сорта Флагман (табл. 4).

**Таблица 4** - Антидотная активность соединений **16**{6,9,14} и **17**{6,9,14} к гербициду 2,4-Д на проростках подсолнечника сорта Флагман

Тестируемый антидот	Доза антидота, г/га	Варианты опыта			
		2,4-Д (гербицид)	2,4-Д + антидот		
			Урожайность ц/га	Урожай ц/га	Антидотный
				ц/га	%
 <b>16</b> {6}	30	12.7	20.2	7.5	59.1*
 <b>16</b> {9}	30	12.7	19.1	6.4	50.4*
 <b>16</b> {14}	30	12.7	21.7	9.0	70.9*
 <b>17</b> {6}	30	12.7	19.4	6.7	52.7*
 <b>17</b> {9}	30	12.7	20.3	7.6	59.8*
 <b>17</b> {14}	30	12.7	21.5	8.8	69.3*
 <b>Сульфален</b> (препарат сравнения)	100	12.7	16.5	3.8	29.9*
Контрольная группа	—	23,5	—	—	—

Использование соединений **16**{6,9,14} и **17**{6,9,14} в качестве антидотов позволяет обеспечить антидотный эффект на уровне 50,4-70,9 % против 29,9% у препарата сравнения сульфалена, что позволяет сделать вывод о возможности их применения в качестве антидотов. В то же время, антидотный эффект недостаточно высок, чтобы полностью скомпенсировать рост-ингибирующий эффект гербицида 2,4-Д на проростки подсолнечника.

В Национальном исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии им. акад. Н.Ф. Гамалеи была исследована активность соединений **16{11}**, **17{8,13,14,19,25}** по отношению к SARS-CoV-2. Было определено, что наибольшей активностью *in vitro* обладает соединение **16{11}**. Оценка антивирусного эффекта проводилась с помощью МТТ теста. Было выяснено, что соединения в целом обнаруживают антивирусный эффект на микромолярном уровне (рис. 10-А), но оказались токсичными для клеток и не подавляли полностью развитие цитопатического эффекта. Было также найдено, что все соединения обладают недостаточной растворимостью, что затрудняет их использование *in vivo*.



**Рисунок 10** – График зависимости ингибирования SARS-CoV-2 от концентрации в МТТ тесте (А) и локализация отложений исследуемого соединения (В)

При исследовании *in vivo* эффективности соединений против SARS-CoV-2 в качестве подопытных животных выступали сирийские хомяки (n=6). На 4й день эксперимента у животных отмечалось образование плотных подкожных отложений из исследуемых соединений (рис. 10-В). Локализация отложений у всех животных была одинакова. Часть хомяков, которым вводили соединения, проявляла апатию, были неподвижны. В целом, в экспериментах *in vivo* испытуемые соединения оказались неэффективными для подавления инфекции SARS-CoV-2.

### Заключение (выводы)

1. Получены новые продукты гетероциклизации ряда 2-иминотиазолина из фенацетилтиоцианата, предложен синтез ранее не описанных алкилирующих агентов – N-(3-арил-4-фенилтиазол-2(3H)-илиден)-2-хлорацетамидов реакцией хлорацетилирования;

2. Исследовано взаимодействие N-(3-арил-4-фенилтиазол-2(3H)-илиден)-2-хлорацетамидов с S-нуклеофилами ряда 2-тиоксопиридина; Установлено, что продуктами являются производные новые гибридные молекулы, содержащие фрагменты иминотиазолина, никотинитрила, тиено[2,3-b]пиридина и тиено[2,3-b]хинолина. Разработана методика синтеза гибридных молекул, содержащих ядро

тиазолина и тиено[2,3-*b*]пиридина. С привлечение квантовохимических расчетов и РСА детально исследовано строение новых соединений.

3. Найдена новая реакция фенацилтиоцианата ( $\alpha$ -тиоцианатоацетофенона) с триэтилортоформиатом и первичными ароматическими аминами, ведущая к образованию новых 5-арил-2-имино-2,3-дигидротиазолов

4. Выявлено, что некоторые из полученных соединений обладают антидотным действием по отношению к гербициду 2,4-Д, при этом производные пиридина обладают лучшими показателями. Кроме того, установлено, что несколько соединений проявляют *in vitro* противовирусный эффект по отношению SARS-CoV-2, однако, данные соединения являются токсичными для клеток и обладают плохой растворимостью в неорганических растворителях. Кроме того, для гибридных молекул определен круг возможных белковых мишеней.

5. Исследованы реакции гетероциклизации 1,3-дителиоцианатоацетона, ведущие к образованию новых производных тиазола.

6. Проведена оценка потенциальной биологической активности новых соединений *in silico* методом молекулярного докинга, выявлены потенциальные мишени и перспективные соединения для дальнейшего скрининга.

### Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

*Научные статьи, опубликованные в журналах, входящих в базы данных Scopus и Web of Science:*

1. **Kindop V. K.** A Simple Approach to the Synthesis of 5-Aroyl-2-imino-2,3-dihydrothiazoles / **V. K. Kindop**, A. V. Bepalov, V. V. Dotsenko, Vl. K. Kindop, et al. // Russian Journal of General Chemistry. – 2024. – Vol. 94. – №. 2. – С. 292-296. – (5.0 п.л. / 0.71 п.л.)

2. **Kindop V. K.** 1,3-Dithiocyanatoacetone: improved synthesis, detailed structural studies and in silico docking studies / **V.K. Kindop**, A.V. Bepalov, V.V. Dotsenko, A.Z. Temerdashev, V.K. Vasilin, N.T. Jassim, E.E. Ntreba, S.N. Ovcharov, N.A. Aksenov, I.V. Aksenova // Research on Chemical Intermediates. – 2024. – Vol. 50. — P. 5039-5060. – (22.0 п.л. / 2.22 п.л.)

3. **Kindop V. K.**  $\alpha$ -Thiocyanato ketones in the synthesis of heterocyclic compounds / **V.K. Kindop**, A.V. Bepalov, V.V. Dotsenko // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2024. – Vol. 60 – №. 7/8. – P. 345–347. – (3.0 п.л. / 1.00 п.л.)

4. Dakhno P. G. Oxidation of 4, 6-Dimethyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitriles with Potassium Ferricyanide: Synthesis and Molecular Docking of Bis(pyrid-2-yl)disulfides / P. G. Dakhno, **V.K. Kindop**, K.V. Gordeev, I. A. Zimmer, V.V. Dotsenko, A.Z. Temerdashev, V.K. Vasilin, N.A. Aksenov & I. V. Aksenova // Russian Journal of General Chemistry. – 2023. – Vol. 93. – №. 12. – P. 3043-3054. – (12.0 п.л. / 1.33 п.л.)

### Патенты:

1. Патент РФ № **2786234**. 2-{[3-Циано-4-R-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]тио}-N[(2Z)-3-Ar-4-фенил-1,3-тиазол-2(3H)-илиден]ацетамида, способ их получения и применение в качестве антидотов 2,4-Д на подсолнечнике: № 2022100182: заявл. 10.01.2022: опубл. 19.12.2022 / В. В. Доценко, **В. К. Киндоп**, А. В. Беспалов [и др.]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49995051>

2. Патент РФ № **2786236**. 3-Амино-4-арил-N-[(2Z)-3-арил-4-фенил-1,3-тиазол-2(3H)-илиден]-5,6,7,8-тетрагидротиено[2,3-b]хинолин-2-карбоксамиды, способ их получения и применение в качестве антидотов 2,4-Д на подсолнечнике: № 2022100179: заявл. 10.01.2022: опубл. 19.12.2022 / В. В. Доценко, **В. К. Киндоп**, А. В. Беспалов [и др.]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49995053>

3. Патент РФ № **2823709**. Способ получения N-замещенных 5-бензоил-2-имино-4-тиазолинов: № 2024101785: заявл. 25.01.2024: опубл. 29.07.2024 / В. В. Доценко, **В. К. Киндоп**, А. В. Беспалов.  
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=68602812>

### Научные публикации в других изданиях (выборочно):

1. **Киндоп В.К.** Новые производные тиенопиридина и тиенохинолина: Синтез, строение и молекулярный докинг / **В.К. Киндоп**, А.В. Беспалов, В.В. Доценко / П90 Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств: Сборник трудов 8-й Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2022» / [под. общ. ред. А.С. Беленовой, А.А. Гудковой]; Воронежский государственный университет. – Воронеж: Издательский дом ВГУ, 2022. – 687 с (265-269). – (5.0 п.л. / 1.67 п.л.) ISBN 978-5-9273-3419-3

2. **Киндоп В.К.** Новые производные тиено[2,3-b]пиридина и тиено[2,3-b]хинолина: синтез, структура и молекулярный докинг / М34 Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2022», секция «Химия». – М.: Издательство «Перо», 2022. – 72 МБ. [Электронное издание] ISBN 978-5-00204-190-9

3. **Киндоп В.К.** 1,3-Дитиоцианатоацетон и продукты его циклизации: синтез и молекулярный докинг / **В.К. Киндоп**, Вл.К. Киндоп, А.В. Беспалов / VI Дальневосточный медицинский молодежный форум. Актуальные вопросы современной медицины: материалы VI Дальневосточного 29 медицинского молодежного форума (Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск, 03–15 октября 2022 года). В 2 ч. Ч. 1 / Отв. Редактор И.В. Толстенков. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2022. – 284 с (281-282). – (2.0 п.л. / 0.67 п.л.)

4. **Киндоп В.К.** 1,3-Дитиоцианатоацетон и его циклизация: Реакции и молекулярный докинг / **В.К. Киндоп**, А.В. Беспалов, В.В. Доценко / Химия: достижения и перспективы: сборник научных статей по материалам VII Всероссий-

ской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти д.х.н. В.В.Лукова / под ред. С.И. Левченкова; Южный федеральный университет. – Ростов-на-Дону; Таганрог: Издательство Южного федерального университета, 2022. – 728 с (542-544). – (3.0 п.л. / 1.00 п.л.) ISBN 978-5-9275-4221-5

5. **Киндоп В.К.** 2-Иминотиазолин–тиено[2,3-*b*]пиридиновые гибриды: синтез, строение и потенциальная биологическая активность / **В.К. Киндоп**, А.В. Беспалов, В.В. Доценко // IX молодежная конференция ИОХ РАН: сборник тезисов докладов: 11 – 12 ноября 2021 г., Москва. – Москва: МАКС Пресс, 2021. – 277 с (167). – (1.0 п.л. / 0.33 п.л.)

6. **Киндоп В.К.** Синтез и строение 1,3-дироданоацетона / **В.К. Киндоп**, А.В. Беспалов, Е.Е. Нетреба, В.В. Доценко / Материалы с заданными свойствами на переходе к новому технологическому укладу: химические технологии: сб. материалов II научно-технической конференции. – Москва: НИЦ «Курчатовский институт» – ИРЕА, 2020. – 196 с (122). – (1.0 п.л. / 0.25 п.л.)

*Автор выражает благодарность своему научному руководителю, д.х.н. Доценко Виктору Викторовичу за моральную поддержку и помощь, оказанную при подготовке диссертации, а также к.х.н. Беспалову Александру Валерьевичу – за всестороннюю помощь и внимание к данной работе, д.х.н. Аксенову Николаю Александровичу – за проведение ЯМР-экспериментов и рентгеноструктурный анализ соединений, д.х.н. Стрелкову Владимиру Денисовичу – за помощь с агрохимическими экспериментами. Автор признателен сотрудникам НОЦ «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» и центра коллективного пользования «Эколого-аналитический центр» Кубанского государственного университета (г. Краснодар), центра коллективного пользования научным оборудованием Северо-Кавказского федерального университета (г. Ставрополь). Также автор признателен сотрудникам Федерального научного центра биологической защиты растений (ФНЦБЗР, г. Краснодар) и ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи за проведенные исследования биологической активности синтезированных соединений.*