

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной и инновационной
деятельности Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Луганский
государственный университет
им. Владимира Даля»

доктор технических наук, профессор

Витренко В.А.

«02» декабря 2024 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации -

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Луганский государственный университет имени Владимира Даля»,

на диссертационную работу Киндопа Вячеслава Константиновича:

«НОВЫЕ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ НА ОСНОВЕ АЛЬФА-
РОДАНОКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ»,

представленную в диссертационный совет 24.2.398.05 при Северо-Кавказском
федеральном университете на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Химия альфа-роданокарбонильных соединений является активно развивающейся областью синтетической органической химии, что объясняется, синтетическим потенциалом данных соединений и спектром практически полезных свойств продуктов, получаемых на их основе. Обладая несколькими реакционноспособными центрами, α -роданокетоны могут выступать исходными веществами в синтезе различных гетероциклических продуктов, таких как производные тиазола или 1,3-оксатиолана, обладающих широким спектром биологической активности, например фунгицидной или гербицидной. В связи с этим, диссертационное исследование Киндопа В.К., посвященное изучению превращений альфа-роданокарбонильных соединений, а также построению полигетероциклических ансамблей на их основе, является, несомненно, **высоко актуальным**.

Диссертационная работа (162 страницы) построена классическим образом и состоит из введения, трех глав, заключения, списка сокращений, условных обозначений и списка использованной литературы, включающего 220 наименований.

Во введении дано обоснование актуальности выполненного исследования, обозначены его цель и задачи, указаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, положения, выносимые на защиту, степень апробации работы, степень достоверности и личный вклад диссертанта.

В литературном обзоре (Глава 1, 184 источника), который непосредственно связан с темой диссертационного исследования, проводится анализ известных методов синтеза альфа-роданокарбонильных соединений, а также особенностей их использования в качестве исходных субстратов в синтезе гетероциклических структур. Показано, что получение данных соединений возможно как классическими химическими методами, так и новыми электро- и фотохимическими методами, позволяющими получать целевые молекулы с более высокими выходами. Продемонстрировано использование альфа-роданокарбонильных соединений в синтезе с различными S, C и N-нуклеофильными агентами. Несомненно, данный обзор подтверждает актуальность выбранной темы и оказывает автору помощь в подборе условий проведения исследуемых в работе реакций, а также в прогнозировании их результата.

В Главе 2 (Обсуждение результатов) представлен анализ, полученных автором экспериментальных данных. На первом этапе работы диссертантом на основе альфа-роданокарбонильных соединений (фенацилроданид) получены ранее не описанные N-(3-арил-4-фенилтиазол-2(3H)-илиден)-2-хлорацетамиды, представляющие собой интерес как реагенты для тонкого органического синтеза. На втором этапе исследования диссертантом изучены особенности взаимодействия данных хлорацетамидов с различными производными 3-цианопиридин-2(1H)-тионов. Показано, что данное взаимодействие приводит к образованию ранее не описанных в литературе молекулярных гибридов, содержащих в своей структуре ядра никотинитрила и 2-иминотиазолина. На следующем этапе было установлено, что данные гибриды оказались удобными интермедиатами для получения ранее не описанных в литературе 2-иминотиазолинтиено[2,3-b]пиридиновых и хинолиновых гетеродимеров. При этом было установлено, что образования спироциклических продуктов при длительном нагревании соединений в ДМФА не наблюдалось. Далее было получено и охарактеризовано дироданокарбонильное соединение – 1,3-дироданоацетон. Изучено его взаимодействие с ароматическими аминами, как N-нуклеофилами. Установлено, что оно приводит к образованию производных 2-иминотиазолина. Кроме того, было изучено использование альфа-роданокарбонильных соединений в качестве метиленактивных соединений, что представляется малоизученным направлением, число работ в этой области химии роданокарбонильных соединений невелико. Установлено, что продуктом данного взаимодействия являются стабильные 5-арил-2-имино-2,3-дигидротиазолы.

Следует отметить, что для определения энергии возможных конформеров 2-иминотиазолинтиено[2,3-*b*]пиридиновых и хинолиновых гетеродимеров, использовались квантово-химические расчеты, а также проведен предикторный анализ *in silico* возможной биологической активности ряда соединений. Кроме того, для нескольких производных тиенопиридина и никотинитрила выявлен антидотный эффект в отношении гербицида 2,4-Д в лабораторном эксперименте на проростках подсолнечника сорта Флагман.

Значимость для науки результатов диссертационного исследования

Полученные автором результаты диссертационного исследования вносят существенный вклад в развитие химии альфа-роданокарбонильных соединений, а также теоретических представлений о структуре полученных гибридных молекул, процессах гетероциклизации альфа-роданокетонов в присутствии орто-эфира. Полученные данные позволяют прогнозировать результаты реакций для структурно подобных субстратов.

Практическая значимость результатов диссертационного исследования

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. Установлено, что альфа-роданокетоны могут выступать в качестве метиленактивных соединений, образуя стабильные 5-арил-2-имино-2,3-дигидротиазолы.

Степень достоверности научных положений, выводов, сформулированных в диссертационной работе

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается использованием современных методов исследования структуры органических соединений (ИК-спектрофотометрия, одномерная и двумерная ЯМР-спектроскопия ^1H , ^{13}C DEPTQ, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC), масс-спектрометрия высокого разрешения (HRMS), элементный анализ, рентгеноструктурный анализ) и воспроизводимостью экспериментальных результатов. Полученные результаты согласуются с имеющимися литературными данными.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Разработанные автором методы синтеза производных N-(3-арил-4-фенилтиазол-2(3H)-илиден)-2-хлорацетамидов, тиено[2,3-*b*]пиридина (в том числе 2-иминотиазолинтхиено[2,3-*b*]пиридиновых и хинолиновых гетеродимеров), а также различных производных тиазолина и тиазола представляют несомненный интерес как для химиков-гетероциклистов, так и для специалистов в области медицинской химии, занимающихся разработкой новых лекарственных препаратов.

С результатами данного диссертационного исследования следует ознакомить коллективы следующих научных и учебных учреждений, проводящих научно-исследовательские работы, связанные с синтезом и химией гетероциклических структур, а также азотсодержащих соединений: Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Санкт-Петербургский государственный университет, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, Новосибирский институт органической химии СО РАН, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН и др.

Замечания по диссертационной работе

По диссертации и автореферату принципиальных замечаний нет. Отмечены немногочисленные опечатки и пунктуационные ошибки, которые, однако, неизбежны при оформлении работы подобного объема.

1. По какому принципу происходил отбор кандидатов для изучения антидотной активности и исследование по отношению к SARS-CoV-2? Как можно объяснить, что соединение **16{11}** обладает наибольшей активностью, по сравнению с другими исследованными продуктами?
2. При описании квантово-химических расчетов было бы неплохо обосновать выбор программы (ORCA 4.2) и функционала (B3LYP) – с чем связаны преимущества/удобства использования именно этого пакета/метода?
3. Указано, что конструирование 2-иминотиазолинового цикла исходя из альфа-роданокарбонильных соединений производили по известной в литературе методике. Были ли в ходе исследования предприняты какие-нибудь методы, направленные на модификацию данного синтеза?
4. В ходе диссертационного исследования были изучены свойства дизамещенного производного – 1,3-дироданоацетона. Получен сравнительно небольшой круг его

производных. С чем это связано? Почему не было проведено исследование данного субстрата в качестве метиленактивного соединения, аналогично исследованиям с фенацилтиоцианатом.

5. Неудачные выражения и опечатки, обнаруженные в автореферате: С. 4, «Квантово-химические расчеты, прогнозирование данных биологической активности проводились» (вместо проводилось), С. 6, «Содержание работы было опубликовано в 4 статьях...», С. 10, ... «с образованием соединений, которые (вместо который) трудно получить иным путем», С. 21, « Установлено, что продуктами являются производные новые гибридные молекулы...». Кроме того, в диссертации, в главе «Литературный обзор» наблюдается путаница в ссылках на литературные источники – первые ссылки явно перепутаны местами.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы Киндопа Вячеслава Константиновича, выполненной на высоком экспериментальном и теоретическом уровне.

Соответствие содержания автореферата и содержания диссертации. Соответствие содержания диссертации и содержания опубликованных работ

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и оформлен в соответствии с требованиями. Опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации, а также положения, выносимые на защиту. Основное содержание диссертации представлено в 4 оригинальных статьях, опубликованных в журналах, индексируемых ВАК, Scopus и Web of Science, 3 патентах РФ на изобретение, а также в 30 тезисах докладов конференций Всероссийского и международного уровня.

Оценка языка и стиля диссертации и автореферата

Диссертация хорошо оформлена, ясно и четко изложена прекрасным химическим языком, найденные опечатки в целом не снижают общее хорошее впечатление о диссертации.

Соответствие темы диссертации и научной специальности

Диссертационная работа Киндопа В.К.: «Новые реакции гетероциклизации на основе альфа-роданокарбонильных соединений», полностью соответствует паспорту специальности 1.4.3 Органическая химия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи использования альфа-роданокарбонильных соединений в синтезе гетероциклических

структур и полигетороциклических ансамблей, что позволяет классифицировать данную работу как научное достижение в области органической химии с большим потенциалом практического применения.

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным
Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Таким образом, по актуальности темы, поставленным задачам, научной новизне и практической значимости, а также личному вкладу автора представленная работа Киндопа Вячеслава Константиновича на тему: «Новые реакции гетероциклизации на основе альфа-роданокарбонильных соединений», **полностью соответствует** требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в последней ред.), 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.

Отзыв о диссертационной работе соискателя составлен заведующим кафедрой химии и инновационных химических технологий ФГБОУ ВО «ЛГУ им. В. Даля», доктором химических наук, профессором Кривоколыско Сергеем Геннадиевичем и обсужден на заседании кафедры химии и инновационных химических технологий ФГБОУ ВО «ЛГУ им. В. Даля» 26 ноября 2024 г., протокол № 4.

Я, Кривоколыско Сергей Геннадиевич, даю свое согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.398.05 и их дальнейшую обработку в соответствии с требованиями Минобрнауки РФ.

Заведующий кафедрой химии
и инновационных химических
технологий ФГБОУ ВО
«ЛГУ им. В. Даля»,
доктор химических наук
(02.00.09 Органическая химия),
профессор




Кривоколыско Сергей Геннадиевич

27 ноября 2024 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Луганский государственный университет имени Владимира Даля»

Адрес: 291034, Луганская Народная Республика, городской округ город Луганск, город Луганск, квартал Молодежный, дом 20А

Телефон: +7(8572) 34-48-28

E-mail: dahl.univer@yandex.ru