



**Уральский  
федеральный  
университет**

имени первого Президента  
России Б.Н.Ельцина

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Уральский федеральный университет  
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (УрФУ)

ул. Мира, 19, Екатеринбург, 620002, тел.: +7 (343) 375-45-07  
контакт-центр: +7 (343) 375-44-44, 8-800-100-50-44 (звонок бесплатный)  
e-mail: rector@urfu.ru, [www.urfu.ru](http://www.urfu.ru)  
ОКПО 02069208, ОГРН 1026604939855, ИНН/КПП 6660003190/667001001

УТВЕРЖДАЮ

28.11.2024 № 01.09-07/926  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Проректор по науке ФГАОУ  
«Уральский федеральный  
университет имени первого  
Президента России Б.Н. Ельцина»

А. В. Германенко

» ноября 2024 года



### ОТЗЫВ

**ведущей организации – ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» на диссертационную работу Пахолка Николая Александровича на тему: «Бромирование функциональных производных цианотиоацетамида», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия**

Работа Пахолка Николая Александровича направлена на изучение регионаправленности реакции бромирования в ряду ациклических и гетероциклических производных цианотиоацетамида, а также свойств полученных соединений. Цианотиоацетамид – полифункциональный реагент для тонкого органического синтеза. Его реакционная способность обусловлена сочетанием в относительно небольшой молекуле четырех нуклеофильных и двух электрофильных центров. Цианотиоацетамид применяется с середины XX века для синтеза разнообразных производных пиридина, 1,3-тиазола, 1,2,4-тиадиазола, 4*H*-тиопирана, конденсированных систем – тиазолпиридина, пиридо-1,3,5-тиадиазина, тиено[2,3-*b*]пиридина. Многие из описанных гетероциклов являются структурными фрагментами природных молекул, также среди них найдено большое количество биологически активных соединений.

Исходя из вышеизложенного, тематика диссертационной работы является актуальной, а описанные результаты вполне перспективны с теоретической и практической точек зрения.

## Структура и объем диссертации

Диссертационная работа Пахолка Николая Александровича изложена на 210 страницах, построена традиционным образом: состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных диссертантом результатов, экспериментальной части с описанием методов синтеза и анализа строения полученных соединений, списка условных сокращений, заключения, библиографического списка, который содержит 175 ссылок на русско- и англоязычные источники, а также приложения.

Литературный обзор к диссертационной работе представлен на 40 страницах, содержит 132 ссылки на российские и зарубежные журналы и состоит из четырех основных разделов, посвященных синтезу и строению цианотиоацетамида, синтезу и свойствам тиазолов с изолированным циклом, синтезу конденсированных тиазолов, синтезу других производных тиазола, а также включает описание применения тиазолов в медицинской практике. Основываясь на анализе литературных данных и экспериментальных результатов, полученных ранее коллективом лаборатории, диссертантом в работе был обоснован выбор перспективных синтетических стратегий для получения целевых соединений.

Вторая глава диссертации посвящена собственным результатам диссертанта. В разделах 1-3 диссертантом описаны новые подходы к синтезу  $(2E,2'E)$ -2,2'-(1,2,4-тиадиазол-3,5-диил)бис(2-*R*-ацетонитрилов) на основе реакции бромирования (йодирования) 2-*R*-цианотиоацетамидов. Четвертый раздел включает описание разработанных методов получения ранее неизвестных  $(2E)$ -3-арил(гетарил)-2-[5-бром-4-арил(гетарил)-1,3-тиазол-2-ил]акрилонитрилов, основанных на взаимодействии исходных соединений с молекулярным бромом в неводных средах. В пятом разделе описано пероксидное окисление  $(2E)$ -2-(5-бром-4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-3-(2-хлорфенил)акрилонитрила избытком 35%  $H_2O_2$  в присутствии KOH, продуктом которого является ранее не известный 2-(5-бром-4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-3-(2-хлорфенил)оксиран-2-карбоксамид. В шестом разделе описан региоселективный метод получения новых 3-(ариламино)-2-(5-бром-4-арил-1,3-тиазол-2-ил)акрилонитрилов путем бромирования 3-(ариламино)-2-(4-арил-1,3-тиазол-2-ил)акрилонитрилов молекулярным бромом. В седьмом разделе показано, что продуктом бромирования *N*-(4-бромфенил)-4-(4-этоксифенил)тиазол-2-карбогидразоилцианида является один изомер –  $(E)$ -5-бром-*N*-(4-бромфенил)-4-(4-этоксифенил)тиазол-2-карбогидразоилцианид. В восьмом разделе показано, что бромирование 2-[4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]циклопентилиден-ацетонитрила не затрагивает циклоалифатический фрагмент молекулы, а протекает селективно в положение  $C^5$  тиазольного цикла. Девятый раздел посвящен синтезу и

региоспецифичному бромированию (2*E*,4*E*)-5-арил-2-(4-арилтиазол-2-ил)пента-2,4-диеннитрилов. В десятом разделе описан метод синтеза ранее неизвестных 2,3-бис(4-арил-1,3-тиазол-2-ил)бут-2-ендинитрилов на основе реакции галогенирования 2-(4-арилтиазол-2-ил)ацетонитрилов. Одиннадцатый, последний раздел главы 2, посвящен определению направления возможного практического применения полученных соединений.

В третьей, заключительной главе диссертации, представлены экспериментальные методики синтеза полученных продуктов, а также подробные физико-химические характеристики новых гетероциклических соединений, включая данные РСА. Экспериментальная часть работы выполнена на высоком профессиональном уровне, представленные экспериментальные данные соответствуют предлагаемым структурам соединений.

Достоверность экспериментальных результатов, полученных в рамках работы, сомнения не вызывает. Для доказательства структур полученных соединений применялись физико-химические методы: ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>13</sup>C DEPT, COSY, HSQC, HMBC, ИК спектроскопия, масс- и хроматомасс-спектрометрия. Строение ключевых продуктов изучаемых реакций установлено при помощи метода РСА.

#### **Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.**

Диссертантом разработан и оптимизирован новый метод синтеза (2*E*,2'*E*)-2,2'-(1,2,4-тиадиазол-3,5-диил)бис(2-*R*-ацетонитрилов) на основе реакции бромирования (йодирования) 2-*R*-цианотиоацетамидов. Разработаны методы получения ранее неизвестных (2*E*)-3-арил(гетарил)-2-[5-бром-4-арил(гетарил)-1,3-тиазол-2-ил]акрилонитрилов, основанные на взаимодействии исходных соединений с молекулярным бромом в неводных средах. Предложен метод получения 2-(5-бром-4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-3-(2-хлорфенил)оксиран-2-карбоксамида путем окисления исходного (2*E*)-2-(5-бром-4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-3-(2-хлорфенил)акрилонитрила пероксидом водорода в основной среде. Разработан региоселективный метод получения новых 3-(ариламино)-2-(5-бром-4-арил-1,3-тиазол-2-ил)акрилонитрилов путем бромирования 3-(ариламино)-2-(4-арил-1,3-тиазол-2-ил)акрилонитрилов молекулярным бромом. Обнаружено, что продуктом бромирования *N*-(4-бромфенил)-4-(4-этоксифенил)тиазол-2-карбогидразоноилцианида является один изомер – (*E*)-5-бром-*N*-(4-бромфенил)-4-(4-этоксифенил)тиазол-2-карбогидразоноилцианид. Показано, что бромирование 2-[4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]циклопентилиденацетонитрила не затрагивает циклоалифатический фрагмент молекулы, а протекает селективно в положение С<sup>5</sup> тиазольного цикла. Установлено, что бромирование (2*E*,4*E*)-2-[5-бром-4-(2,4-диметилфенил)тиазол-2-ил]-5-фенилпента-2,4-диеннитрила и (2*E*,4*E*)-2-[5-бром-4-(4-бромфенил)тиазол-2-ил]-5-фенилпента-2,4-

диеннитрила протекает по тиазольному циклу и не затрагивает сопряженную диеновую систему. Разработан и оптимизирован метод синтеза ранее неизвестных 2,3-бис(4-арил-1,3-тиазол-2-ил)бут-2-ендинитрилов на основе реакции галогенирования 2-(4-арилтиазол-2-ил)ацетонитрилов.

Полученные экспериментальные результаты являются значительным вкладом в развитие химии цианотиоацетамида. Автором разработан ряд эффективных способов получения функционально замещённых 5-бромтиазолов и 1,2,4-тиадиазолов. Некоторые из соединений показали антидотную активность относительно группы гербицидов, производных 2,4-дихлорфеноксисуксунной кислоты.

**Личный вклад автора** 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, обработке полученных спектров. Обсуждение результатов и подготовка публикаций осуществлены совместно с научным руководителем – д.х.н. Кривоколыско С.Г. и д.х.н. Доценко В.В. (Кубанский государственный университет, г. Краснодар).

**Апробация работы.** Основные результаты работы были представлены на VI Всероссийской научно-практической конференции «Химия: достижения и перспективы» (г. Ростов-на-Дону, 2021), V Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Химические проблемы современности» (г. Донецк, 2021), научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты синтеза и доклинических испытаний новых фармакологических веществ» (г. Луганск, 2021), конференции «Органическая химия: прикладные аспекты» (г. Майкоп, 2021), IX Всероссийской конференции «Актуальные вопросы химической технологии и защиты окружающей среды» (г. Чебоксары, 2022), VIII Республиканской научно-практической конференции преподавателей, молодых учёных, аспирантов и студентов «Современные проблемы гуманитарных, естественных и технических наук» (г. Донецк, 2022), VIII Всероссийской научно-практической конференции «Химия: достижения и перспективы» (г. Ростов-на-Дону, 2023).

Основное содержание работы нашло отражение в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов кандидатских и докторских диссертаций, 8 тезисах докладов международных и всероссийских конференций, 1 патенте РФ на изобретение.

**При прочтении диссертации и автореферата возникли следующие вопросы:**

1. В диссертации изучаются реакции бромирования производных цианотиоацетамида,

вместе с тем последний содержит одновременно тиокарбамоильную и метиленовую группу. Проводились ли исследования по галогенированию непосредственно самого цианотиоацетамида, а также других его распространенных производных?

2. При проведении реакций диссертант использует в качестве растворителя преимущественно диметилформамид. Чем вызван такой выбор растворителя?
3. Почему для исследований был выбран молекулярный бром, а не N-бром сукцинимид?
4. В некоторых схемах реакций не указаны выходы целевых соединений.

Отмечаю, что замечания и вопросы имеют дискуссионный характер и не снижают общего благоприятного впечатления от рецензируемой работы, и не противоречат главным выводам, сделанным по итогам исследования.

Результаты диссертационной работы могут представлять интерес и использоваться в организациях и научных центрах, занимающихся синтезом и исследованиям гетероциклических соединений: ФГБУН «Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УроРАН, ФГБУН «Новосибирский Институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова» СОРАН, ФГБУН «Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского» РАН, Московский Государственные университет им. М.В. Ломоносова и т.д.

## **Заключение**

Защищаемые положения отражают научную новизну, большой вклад соискателя и практическую ценность работы. Достоверность полученных диссертантом данных и научных результатов не вызывает сомнения и подтверждена современными физико-химическими методами. Автореферат полностью отражает содержание диссертации и проведенного исследования. Результаты исследования изложены в 13-ти публикациях, включая 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов кандидатских и докторских диссертаций, а также в 8 статьях и тезисах докладов Всероссийских и международных конференций, одном патенте РФ на изобретения. Таким образом, по актуальности темы, поставленным задачам, научной новизне и практической значимости, а также личному вкладу автора представленная работа Пахолка Николая Александровича на тему: «Бромирование функциональных производных цианотиоацетамида» полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения 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 Пахолка Николай Александрович,

