

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Никулина Александра Владиславовича «**Синтез, строение и реакции 4,8-С-замещенных 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов**», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Никулина А.В. посвящена химии 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов, неугасающий интерес к которым обусловлен выявлением веществ с практически полезными свойствами и прежде всего биологической активностью, а также использованием их в качестве молекулярных платформ при построении сложных конденсированных гетеросистем с новыми свойствами.

Особое внимание уделяется таким аспектам химии, как поиск новых эффективных синтетических подходов к соединениям указанного типа, соответствующих принципам «зеленой химии», использование различных видов активации, катализаторов, растворителей, практического применения вновь синтезированных соединений, что и определяет **актуальность** и значимость диссертационного исследования.

Целью диссертационной работы является направленный синтез гетероциклов ряда аминотетрагидрохромен(хинолин)карбонитрилов, соединений на их основе, изучение их строения, путей образования и практически полезных свойств.

Диссертационная работа Никулина А.В. построена традиционно для работ химического профиля, изложена на 206 страницах, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 114 ссылок, приложения.

Введение определяет актуальность темы исследования, степень ее разработанности, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, цель и задачи диссертационной работы, включает положения,

выносимые на защиту, личный вклад автора, сведения об апробации работы, а также количество публикаций.

Литературный обзор (Глава 1) посвящен анализу, систематизации и оценке сведений о синтезе 2-аминохромен-3-карбонитрилов и их функциональных аналогов – 2-аминохинолин-3-карбонитрилов, включая использованные подходы (мультикомпонентные реакции, ультразвуковая и микроволновая активация, гетерогенный катализ), известные способы модификации с участием различных неравноценных реакционных центров.

Представленные литературные данные преимущественно за последние 20 лет, их анализ и умение работать с оригинальными литературными источниками позволили автору грамотно спланировать проведение собственных исследований.

В обсуждении результатов (Глава 2) представлены новые данные, полученные в рамках диссертационной работы по синтезу 2-аминотетрагидрохромен(хинолин)-3-карбонитрилов посредством бинарной и трехкомпонентной конденсации при вариативности активации (термическая, соно- и электрохимическая). Наиболее эффективным подходом к получению аминохроменкарбонитрилов оказался электрохимический, исключаящий из сферы реакции токсичный органический катализатор (триэтиламин), при хороших выходах и высокой чистоте целевых продуктов. Схемы образования последних экспериментально обоснованы спектральным методом и встречным синтезом.

Раскрыты широкие возможности модификации вновь полученных многоцентровых соединений под действием различных реагентов с участием гетерофрагмента, вицинальных амино- и цианогрупп, (гетеро)ароматических заместителей и выявлены закономерности и особенности протекающих процессов.

Необходимо отметить, что автором квалифицировано проведено разделение изомеров хроменкарбонитрилов. При этом изомеры индивидуально охарактеризованы, в том числе, спектрально.

Выявлена возможность рециклизации под действием молекулярного йода аминокроменкарбонитрилов в хиолинкарбонитрилы. Предложена обоснованная схема реакции.

Результаты биоскрининга полученных новых соединений выявили среди них лидеры и перспективность дальнейших углубленных исследований.

В экспериментальной части (**третья глава**) приведены методики синтеза новых соединений, их спектральные характеристики, данные элементного анализа.

Выводы в сжатой форме отражают основное содержание диссертации и соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в разработке эффективных подходов к синтезу 4,8-С-замещенных 2-аминотетрагидрохромен(хиолин)-3-карбонитрилов и соединений на их основе, включая мультикомпонентные реакции, соно- и электрохимическую активацию, гетерокатализ, выявлении направлений реакций под действием различных реагентов, экспериментальном обосновании предложенных схем. Раздел работы, посвященный изучению биологической активности полученных веществ, выявил наличие высокой цитотоксической (в отношении раковой клеточной линии HeLa) и антибактериальной (в отношении штамма бактерий *S. aureus*) активности у соединений-лидеров, что определяет **практическую значимость** работы.

Диссертация и автореферат написаны грамотным научным языком. Автореферат полностью соответствует основным результатам диссертации.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку строение всех синтезированных соединений установлено набором физико-химических методов анализа (ИК-, одномерная (^1H , ^{13}C) и двумерная (HSQC, HMBC) ЯМР спектроскопия, элементный анализ, тонкослойная, колоночная и ВЭЖ-хроматография).

Основное содержание диссертации представлено в 30 работах, в том числе в 7 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для размещения материалов диссертации, имеет широкую апробацию на научных конференциях различного уровня.

При ознакомлении с диссертацией и авторефератом возник ряд замечаний и вопросов:

1. В тексте работы встречаются орфографические и пунктуационные ошибки, а также оформительские небрежности, например, стр. 68 и стр.69 перепутаны местами. Некоторые страницы необоснованно заполнены текстом не полностью (например, стр.62, 79).

2. В таблице 2.2.2.1 (стр.90) для смесей изомеров 6d, 6d', 6e, 6e' и т.д. приведены температуры плавления в интервале 3 - 4 °С. Корректны ли эти данные?

3. В работе присутствуют некорректные фразы. Например, на стр. 205 заголовок таблицы 2 содержит фразу: «Значения EC_{50} бактерий...». Значение EC_{50} соответствует концентрации вещества, а не бактерий.

4. В таблице 2 Приложения (стр.206) для смесей изомеров 6f и 6f' приведены данные EC_{50} - 12,5 и 14,5 мкг/мл. Эти величины соответствуют различным соотношениям изомеров?

Указанные замечания не носят принципиального характера и не снижают научной значимости и достоверности полученных результатов.

Таким образом, рецензируемая работа «Синтез, строение и реакции 4,8-С-замещенных 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов» по актуальности темы, поставленным задачам, уровню их решения, научной новизне и практической значимости, а также личному вкладу автора полностью соответствует всем требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пп. 9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции), а ее автор, Никулин Александр Владиславович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата

химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Я, Голиков Алексей Геннадьевич, согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных, необходимых для работы диссертационного совета 24.2.392.03.

Официальный оппонент: доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), доцент, заместитель начальника первого научно-исследовательского управления Федерального государственного унитарного предприятия «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии».

Голиков Алексей Геннадьевич

17 ноября 2025 года

111024, г. Москва, ул. Шоссе Энтузиастов, д. 23

Наименование организации: ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии»

E-mail: dir@gosniiokht.ru, тел. 8-(495)-673-75-30

Подпись Голикова А.Г. заверяю.

Ученый секретарь ФГУП «ГосНИИОХТ»,

кандидат фармацевтических наук, доцент

Мурашова У.А.

