

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

Соединения ряда 2-аминохромен-3-карбонитрилов и их функциональных аналогов хинолинового ряда весьма перспективны за счет выявления среди них веществ с практически полезными свойствами, в том числе и биологически активных, а также разнообразия химических трансформаций с их участием. Разработка новых эффективных подходов к синтезу 2-аминотетрагидрохромен(хинолин)-3-карбонитрилов, соединений на их основе, содержащих различные фармакофорные фрагменты и группы, изучение их превращений, строения и свойств, является **актуальной** задачей, полностью отвечающей теоретическим и практическим аспектам химии гетероциклических соединений.

Целью диссертационного исследования Никулина А.В. является поиск эффективных и экологичных способов синтеза 4,8-С-замещенных 2-аминотетрагидрохромен(хинолин)-3-карбонитрилов, направления их реакций с участием различных реакционных центров и выявление среди них биоактивных соединений.

Диссертационная работа изложена на 206 страницах, включая введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список использованной литературы (114 ссылок) и приложение.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы, представлена степень ее разработанности, грамотно сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость, цель и задачи исследования, использованные методы, включены положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, данные об апробации работы и количество публикаций.

Литературный обзор (Глава 1) содержит обобщенные данные преимущественно за последние 20 лет, посвященные синтезу 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов, систематизированные по типу использованного субстрата, анализу синтетических подходов к их

построению, известным способам модификации и выявленной биологической активности, что позволило автору определить, что было сделано в этой области ранее, и обоснованно сформулировать цель и задачи собственного исследования.

В обсуждении результатов (Глава 2) проанализированы экспериментальные исследования, проведенные автором лично по синтезу 2-аминотетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрилов посредством двух- (диеноны, малонитрил) и трехкомпонентной (циклогексанон, (гетеро)ароматические альдегиды, малонитрил) конденсаций при варьировании способов активации (термическая, сонохимическая, электрохимическая), получению их функциональных аналогов хинолинового ряда, проведению реакций полученных новых соединений с участием различных реакционных центров (вицинальные amino- и цианогруппы, хроменовый фрагмент, арильные и гетарильные заместители). Предложенные схемы реакций обсуждены и экспериментально обоснованы спектральными данными и встречным синтезом. Строение продуктов убедительно установлено с помощью современных физико-химических методов анализа (ИК, ЯМР спектроскопия, хроматография). Обсуждены зависимости «структура–свойство» в ряду полученных биоактивных соединений.

Третья глава диссертационной работы включает описание методик синтеза и физико-химических методов исследований. Мониторинг реакций осуществлялся методом ТСХ. Состав полученных веществ подтвержден элементным анализом. Для установления строения синтезированных соединений и соотношения региоизомеров использованы методы ИК и ЯМР (^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC) спектроскопии, колоночной и ВЭЖ-хроматографии. Экспериментальные результаты **достоверны**, не вызывают сомнений и профессионально интерпретированы.

Выводы в сжатой форме отражают основное содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Научная новизна результатов, полученных в диссертационной работе, состоит в разработке новых подходов к синтезу 4,8-*C*-замещенных 2-аминотетрагидрохромен(хинолин)-3-карбонитрилов посредством бинарных и трехкомпонентных реакций доступных карбонильных соединений

(диилиденциклогексаноны симметричного и несимметричного строения, циклогексанон, ароматические альдегиды), с C- и N-нуклеофильными реагентами при варьировании вариантов активации, выявлении направлений реакций полученных многоцентровых 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов с различными реагентами, их селективности; в использовании в качестве эффективной альтернативы агрессивной серной кислоте гетерогенного карбокатализатора – оксида графена в синтезе хромено[2,3-*d*]пиримидин-4-онов и пиримидо[4,5-*b*]хинолин-4-онов; в использовании современной методологии МКР.

Практическая значимость работы заключается в разработке эффективных методов синтеза соединений, включающих в свой состав фармакофорные хроменовый, хинолиновый, пиримидиновый, пиридиновый и другие фрагменты. При проведении первичного биоскрининга среди продуктов выявлены соединения с выраженной цитотоксической (в отношении раковой клеточной линии HeLa) и антибактериальной (в отношении штамма бактерий *Staphylococcus aureus*) активностью, что предопределяет перспективность дальнейших исследований.

Результаты работы опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ (7 статей) и на конференциях различного уровня.

Основное содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации.

При ознакомлении с диссертацией и авторефератом возникли следующие замечания:

1. Исследования по модификации аминохромен(хинолин)карбонитрилов свидетельствуют об инертности в изученных реакциях алициклического и илиденного фрагментов. Для объяснения этого факта целесообразно было бы привлечь РСА, квантово-химические расчеты, отсутствующие в работе.
2. С чем связано отсутствие данных по хромато-масс-спектрометрии синтезированных соединений?
3. Немногочисленны примеры разделения региоизомерных аминохроменкарбонитрилов на индивидуальные соединения с помощью колоночной и ВЭЖ-хроматографии (три примера)

необходимые для изучения их биоактивности. Этот ряд желательно расширить.

4. Остался открытым вопрос оптической изомерии аминокромен-4*H*-карбонитрилов, включающих асимметрический атом углерода (4*H*). Разделение рацематов на оптические антиподы сложная, но важная и необходимая задача в аспекте изучения биоактивности соединений указанного типа.
5. В методиках синтеза соединений необходимо указывать количества элюентов для хроматографирования и растворителей для осаждения получаемых соединений, перекристаллизации и промывки полученных осадков (с. 132–162 диссертации).
6. Крайне желательно было бы использовать квантово-химические методы расчета для определения реакционных центров в молекулах реактантов и моделирования реакций синтеза целевых соединений с целью доказательства протекания реакций синтеза по определенным направлениям.
7. Имеются замечания по оформлению таблиц: чередование страниц с различными ориентациями (с. 63, 80–81, 85, 90–91, 94–97, 120–121, 127–129), желателен разворот таблиц на 90° против часовой стрелки для сохранения ориентации номеров страниц, нет повторения заголовков многостраничных таблиц независимо от их ориентации; не всегда удачно разбиение заголовков с длинными названиями соединений; нарушены пропорции ряда изображений для структурных формул веществ (например, с. 51, 61, 83, 86, 99, 114, 127–129) и ширина полосы текста в тексте диссертации (например, с. 136, 137, 143), обозначенные атомы водорода, углерода, азота, кислорода должны быть в курсивном написании, как и строчные латинские буквы в названиях конденсированных гетероциклов; на с.158 вместо «иодметилатов» должно быть «*N*-метилюодидов».

Однако указанные замечания не влияют принципиально на общую высокую оценку работы.

Таким образом, рецензируемая работа «Синтез, строение и реакции 4,8-*S*-замещенных 2-аминокромен(хинолин)-3-карбонитрилов» по поставленным задачам, уровню их решения, научной новизне полученных результатов

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, Пурыгин Петр Петрович, 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, 02.00.10 – Биоорганическая химия, химия природных и биологически активных соединений), профессор кафедры неорганической химии, руководитель направления «Органическая, биоорганическая и медицинская химия» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева».

20 ноября 2025 года



Пурыгин Петр Петрович

443086, Самара, ул. Московское шоссе, д. 34

Наименование организации: ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева»

Телефон: 8(846)3345459

e-mail: puryginpp2002@mail.ru



Подпись <u>Пургина П.П.</u>	удостоверяю.
Начальник отдела сопровождения деятельности	
научных советов Самарского университета	
<u>Бояркина</u>	Бояркина У.В.
« <u>ноября</u> »	20 <u>25</u> г.