

17.11.2025  
~ 12104-948/2171-01



«УТВЕРЖДАЮ»  
Директор ФГБУН «Институт  
органической химии  
им. Н. Д. Зелинского  
Российской академии наук»  
Академик РАН А. О. Терентьев

«17» ноября 2025 г.

### О Т З Ы В

ведущей организации на диссертационную работу 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.

В настоящее время большинство исследований в области химии гетероциклических соединений связано с разработкой эффективных путей их синтеза, изучением химических свойств и выявлением направлений практического применения. Структурные фрагменты хромена и хинолина встречаются во многих природных и синтетических биоактивных веществах, что определяет развитие фундаментальной и прикладной химии соединений указанного типа с широким структурным многообразием в соответствии с требованиями настоящего времени.

Диссертационная работа Никулина А.В., целью которой является синтез новых замещенных 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов и их функциональных аналогов хинолинового ряда при широком варьировании подходов, трансформация полученных соединений с участием гетерофрагмента, вицинальных амино- и цианогрупп, (гет)арильных

заместителей, выявление среди продуктов соединений с цитотоксической и антибактериальной активностью, является **актуальной**.

Диссертация, изложенная на 206 страницах, построена по классической схеме и состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), выводов, списка используемой литературы (117 наименований) и приложения (33 рисунка, 2 таблицы).

Во введении четко и грамотно сформулированы актуальность темы исследования, цель и задачи, научная новизна, результаты, выносимые на защиту.

В обзоре литературы подробно рассмотрены известные методы синтеза 2-аминохромен(хиолин)-3-карбонитрилов, их реакции с различными реагентами, а также биологическая активность. Анализ литературных данных позволил автору выявить малоизученные или вовсе незатронутые аспекты химии 2-аминохромен(хиолин)-3-карбонитрилов и сформулировать цель и задачи собственного исследования. Очень полезными для читателя надо признать таблицы с указанием условий реакций.

В главе, посвященной обсуждению результатов собственных исследований, подробно представлена сравнительная характеристика использованных автором разнообразных синтетических подходов к построению 2-аминотетрагидрохромен(хиолин)-3-карбонитрилов, продуктам их превращений, с использованием современных методологий. В том числе обсуждаются УЗ-, электрохимическая активация, МКР, найденные оптимальные условия для каждого из использованных вариантов синтеза; убедительно представлены экспериментально обоснованные схемы образования целевых продуктов. Среди новых веществ выделены соединения-лидеры с выраженной цитотоксической и антибактериальной активностью, перспективные для дальнейшего исследования.

Экспериментальная часть выполнена на высоком уровне с использованием современных методов физико-химического исследования строения органических соединений (ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия в одномерной  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и двумерной HSQC, HMBC вариациях, ВЭЖХ). В этом разделе содержатся подробные методики получения, данные элементного анализа и спектральные характеристики новых веществ. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Содержание диссертации соответствует положениям, выносимым на защиту, поставленная цель работы успешно достигнута. Выводы грамотно сформулированы, полностью соответствуют изложенному материалу.

Диссертационное исследование характеризуется высокой степенью **научной новизны и практической значимости**. К заслугам автора следует отнести разработку способов получения 4,8-С-замещенных 2-аминотетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов (среди которых наиболее эффективным и экологичным оказался электрохимический) и их функциональных аналогов хинолинового ряда, выявление направления, закономерностей и особенностей трансформации полученных новых гетеросистем в реакциях ацилирования, галогенирования, рециклизации, кватернизации, гетероаннелирования (при использовании экологичного рециркулируемого карбокатализатора оксида графена); выявление *in vitro* среди новых синтезированных веществ соединений-лидеров, обладающих выраженной цитотоксической активностью в отношении раковой клеточной линии шейки матки человека HeLa и антистафилококковым действием в отношении штамма бактерий *Staphylococcus aureus* ATC 25923.

Полученные диссертантом результаты представляют интерес для коллективов, работающих в области химии гетероциклических соединений: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Российский университет дружбы народов им.



П. Лумумбы, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Воронежский государственный университет, Северо-Кавказский федеральный университет и др.

По диссертационной работе можно сделать следующие замечания и задать вопросы:

- *Обзор литературы, Табл. 1.1.1., 8-я строка* – что означает «спекание»? – см. далее стр. 11, 3-й абзац;
- *Обсуждение результатов* – на взгляд рецензентов, в работе мало механистических исследований, что могло бы пролить свет на тонкости протекающих реакций и на способы управления ими (см. схему на стр. 92);
- *Обсуждение результатов, стр. 61-62* – насколько имеет смысл обсуждать (малые) различия в значениях диэдральных углов, если они получены для кристаллических образцов, и в растворе, скорее всего, будут иметь иные значения?
- *Обсуждение результатов, стр. 75, Рис. 2.1.1.2.6.* – при изучении морфологии некорректно сравнивать образец, выделенный из реакционной смеси, и перекристаллизованный образец; на рисунке шкалы 50 микрон и 0.5 микрон – какое сравнение тут возможно?
- *Обсуждение результатов, стр. 101* – автор пишет про дифрактограммы оксида графена: «Сигналы, характерные для продуктов синтеза, отсутствуют» - а что он хотел увидеть?
- *Экспериментальная часть* – не указан прибор, на котором определяли температуры плавления;
- *Редакторские:* терминологически – присоединение по Михаэлю, которое является первой стадией взаимодействия кросс-сопряженных диенонов с нуклеофилами, относится именно к типу реакций *присоединения*, а не *конденсации*; очень сложная нумерация рисунков;

«региоизомов» (стр. 64); *Рис. 2.1.1.1.2. в)* – имело бы смысл его шкалу точно совместить с а) и б); что за сигнал при ~8.1 м.д. (похоже на хлороформ в ДМСО)? На *Рис. 2.1.1.1.4.* сигнал 5.00 м.д. не выглядит дублетом; в автореферате схемы выполнены в различном формате; «ацетон-d<sub>3</sub>» (стр. 131); не накоплен достаточно спектр <sup>13</sup>C ЯМР (стр. 185); в описании спектров ПМР принято указывать количество протонов;

- *Рекомендации:* для современных работ по органической химии преимущественное значение в установлении структуры неизвестных соединений имеют методы ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии; ИК-спектроскопия, увы, уже отходит, как минимум, на третий план; иными словами – что можно увидеть в ИК-спектрах, чего не видно в ЯМР-спектрах (например, соединения **3d** и **3d'**)? Еще предложение подумать о возможности получения ЧАС с более длинными алкильными заместителями, с целью улучшить возможные биологические свойства.

Указанные замечания не снижают высокой оценки представленной диссертационной работы.

Представленные в диссертационной работе научные результаты прошли обширную апробацию на конференциях различного ранга, опубликованы в 30 научных работах, из них 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 8 статей в сборниках научных трудов и в 15 тезисах конференций.

Диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия, в частности, пунктам 1. «Выделение и очистка новых соединений»; 3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул»; 7. «Выявление закономерностей типа «структура-свойство»».

Диссертационная работа Никулина А.В. «Синтез, строение и реакции 4,8-С-замещенных 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития химии

гетероциклических соединений, и соответствует требованиям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, и установленным в пп. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждения ученых степеней», утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), а ее автор, Никулин Александр Владиславович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании совместного коллоквиума лаборатории супрамолекулярной химии (№2) ИОХ РАН и лаборатории углеводов и биоцидов им. академика Н.К. Кочеткова (№21) ИОХ РАН (протокол № 3 от 10 ноября 2025 г.).

Отзыв подготовлен заведующим лабораторией супрамолекулярной химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН), профессором, профессором РАН, доктором химических наук по специальности 02.00.03 (1.4.3.) Органическая химия Вацадзе Сергеем Зурабовичем.

Дата 10 ноября 2025 года

Вацадзе Сергей Зурабович

Доктор химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (02.00.03)

Должность: заведующий лабораторией супрамолекулярной химии №2 ИОХ РАН

Адрес электронной почты: [vatsadze@ioc.ac.ru](mailto:vatsadze@ioc.ac.ru)

Подпись Вацадзе С.З. заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН

к.х.н.

Коршевец И.К.

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук» (ИОХ РАН). Почтовый адрес: 119991 Россия, Москва, Ленинский проспект, д.47.

Телефон: +7(499)1372944. Адрес электронной почты: [secretary@ioc.ac.ru](mailto:secretary@ioc.ac.ru)