

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

Гринёва Вячеслава Сергеевича

**«МОЛЕКУЛЯРНОЕ КОНСТРУИРОВАНИЕ И
ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ НОВЫХ N,O,S-
ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СТРУКТУР ДЛЯ СОЗДАНИЯ
ПЕРСПЕКТИВНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
ВЕЩЕСТВ»**, представленной на соискание ученой степени доктора
химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа соискателя **Гринёва Вячеслава Сергеевича** посвящена исследованию каскадных реакций гетероциклизации 4-оксоалкановых кислот и их циклических производных с различными бинуклеофильными реагентами. Работа выполнена в весьма актуальной области органической химии как с точки зрения синтетических подходов, так и с позиций потенциального применения продуктов гетероциклизации в фармации.

Проблема поиска легкодоступных, полифункциональных субстратов, позволяющих вести направленный синтез разнообразных гетероциклических соединений, является одной из ключевых в органической химии. Соискателем в качестве исходных субстратов удачно использованы различные производные 4-оксокарбоновых кислот. С методологической точки зрения, автором предложены каскадные методы получения разнообразных полициклических структур, исходя из доступных исходных реагентов.

Научная новизна работы заключается в разработке методов синтеза и исследовании биологической активности полигетероциклических структур – продуктов конденсации 4-оксоалкановых кислот и их внутрених эфиров с N,N-, N,O- и N,S-бинуклеофилами. Результаты работы формируют новое направление в химии поликарбонильных соединений.

Практическая значимость работы обусловлена разработкой препаративных методов получения поликонденсированных гетероциклов. Также немаловажным является обнаружение автором в ходе первичного скрининга биологически активных соединений.

Материал прошел достаточную апробацию. Материалы диссертации были представлены на различных конференциях, в том числе международных. По полученным результатам опубликовано 22 статьи в хороших изданиях, индексируемых международными базами цитирования Scopus и WoS. Имеется также 11 публикаций ВАК и 2 патента РФ. Судя по автореферату, публикации отражают основное содержание диссертации. Основные положения работы четко изложены, выводы отражают основные достижения соискателя. Структура синтезированных соединений надежно доказана с применением комплекса современных физико-химических методов, включая ЯМР ИК-спектроскопию, масс-спектрометрию, рентгеноструктурный анализ. Автор активно использует квантово-химические расчеты для подтверждения положений работы. Для оценки биологических эффектов *in silico* автор активно использует молекулярный докинг. В целом работа выполнена на достойном

научно-методическом уровне, описывает большой объем экспериментальных исследований. Автореферат имеет четкую структуру, стиль изложения ясный и лаконичный.

При рассмотрении автореферата возникло несколько **вопросов и замечаний**:

1. Стр.16 автореферата «нуклеофильность аминогруппы выше, чем меркаптогруппы» – спорное утверждение, особенно если учесть, что реакция с цистеином протекает в основной среде, и весьма вероятно образование тиолатиона.

2. Стр.40. Из данных автореферата остается неясной структура медного комплекса **81**. Полагаю, что данных ИК-спектроскопии и квантово-химических расчетов все же недостаточно для однозначного решения вопроса о строении.

3. В автореферате не указано, какое программное обеспечение использовалось для молекулярного докинга и визуализации лиганд-протеиновых комплексов. Каким образом осуществлялся выбор или поиск мишеней? Например, как найдено, что для соединений **16–24** предпочтительной мишенью является циклин-зависимая киназа 2? Проводился ли расчет параметров ADMET до проведения докинга?

4. Стр. 19. автореферата. Вызывают интерес структуры **39, 40, 41**. Очевидно, что взаимопревращение структур **39** и **41** друг в друга маловероятно. Чем можно объяснить тот факт, что за 3 минуты при 110 °С в толуоле в герметичном сосуде при соотношении 1 : 1 фенилендиамина и малеинового ангидрида образуется трициклический продукт **39**, а в тех же условиях, но за 5 часов – хиноксалин **41** с выходом 79%? Есть определенные вопросы к структуре бензимидазола **40**. Сигнал δ 2.39 м.д. никак не может принадлежать протону COOH, как указано на схеме 4.1. К сожалению, ни в диссертации, ни в автореферате не указан растворитель, в котором регистрировали спектры ЯМР для структуры **40**. Чем можно объяснить тот факт, что при наличии минимум трех активных нуклеофильных центров (ОН и две NH группы) второй моль малеинового ангидрида в реакцию не вступает?

В целом, замечания и пожелания носят в большей степени дискуссионный либо уточняющий характер, нежели принципиальный, и не умаляют положительного мнения о представленной диссертационной работе.

Таким образом, диссертационная работа **Гринёва Вячеслава Сергеевича** «Молекулярное конструирование и функционализация новых N,O,S-полигетероциклических структур для создания перспективных биологически активных веществ» соответствует паспорту специальности 1.4.3 «Органическая химия» и по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных результатов полностью соответствует всем требованиям ВАК РФ, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции), а ее автор, **Гринёв Вячеслав Сергеевич**, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия (химические науки).

Согласен на включение моих персональных данных в аттестационное дело, их дальнейшую обработку и размещение в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), доцент по специальности «Органическая химия»,

заведующий кафедрой органической химии и технологий факультета химии и высоких технологий
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет»
«02» октября 2024 г.

**Доценко Виктор
Викторович**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет» (ФГБОУ ВО "КубГУ"), 350040, Краснодарский край, город Краснодар, улица Ставропольская, д. 149, Телефон: (861) 219-95-02, E-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

