

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ОБЪЕДИНЕННОГО ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
99.0.041.02 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
НИЖЕГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ.
Н.И.ЛОБАЧЕВСКОГО» МИНОБРНАУКИ РФ И ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ
«ИНСТИТУТ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Г.А. РАЗУВАЕВА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК» МИНОБРНАУКИ РФ ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 15 октября 2024 г. № 17

О присуждении Гринёву Вячеславу Сергеевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора химических наук.

Диссертация «Молекулярное конструирование и функционализация новых N,O,S-полигетероциклических структур для создания перспективных биологически активных веществ», представленная на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия (химические науки), принята к защите 05 июля 2024 г. (протокол заседания № 13) объединенным диссертационным советом 99.0.041.02 на базе ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» Минобрнауки РФ (603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23) и ФГБУН «Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук» Минобрнауки РФ (603950, г. Нижний Новгород, бокс 445, ул. Тропинина, 49); приказ Минобрнауки РФ №125/нк от 22.02.2017 г., №35/нк от 27.01.2020 г., №86/нк от 26.01.2022 г., №1845/нк от 26.09.2023.

Соискатель Гринёв Вячеслав Сергеевич, 1985 года рождения, в 2007 году

с отличием окончил специалитет химического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им Н.Г. Чернышевского».

В 2012 г. Гринёв В.С. защитил диссертацию на соискание кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия в ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им Н.Г. Чернышевского». Диплом кандидата химических наук Серия ДКН № 162869.

С 01.12.2016 г. по 01.12.2019 г. обучался в докторантуре ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им Н.Г. Чернышевского» (договор о подготовке диссертации № Д 2/16 от 02 декабря 2016 г).

В период подготовки диссертации (с 2016 г. по настоящее время) соискатель Гринёв Вячеслав Сергеевич работал в должности старшего научного сотрудника лаборатории биохимии Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Саратовский научный центр Российской академии наук» (до 2 ноября 2021 г. – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов Российской академии наук), по совместительству работал в должности доцента кафедры органической и биоорганической химии ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им Н.Г. Чернышевского», с 2019 г. по настоящее время в должности заведующего спектральной лабораторией Института химии СГУ им. Н.Г. Чернышевского.

Диссертация выполнена в ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им Н.Г. Чернышевского». Ряд физико-химических методов анализа (ЛДИ масс-спектрометрия, ВЭЖХ) и испытания биологической активности выполнялись в лаборатории биохимии Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов – обособленного структурного подразделения Федерального государственного

бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Саратовский научный центр Российской академии наук» (ИБФРМ РАН).

Научный консультант – Егорова Алевтина Юрьевна, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической и биоорганической химии СГУ.

Официальные оппоненты:

Верещагин Анатолий Николаевич, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук.

Климочкин Юрий Николаевич, доктор химических наук, ученое звание: профессор, заведующий кафедрой органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет».

Сосновских Вячеслав Яковлевич, доктор химических наук, ученое звание: профессор, заведующий кафедрой органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» в своем положительном отзыве, подписанном Ростовским Николаем Витальевичем, доктором химических наук (специальность 1.4.3. – Органическая химия), профессором с возложением обязанностей заведующего кафедрой органической химии Санкт-Петербургского государственного университета и Степаковым Александром Владимировичем, доктором химических наук (специальность 1.4.3. – Органическая химия), доцентом кафедры органической химии Санкт-Петербургского государственного университета, указала, что по своей

актуальности, научной новизне, практической значимости и уровню исполнения диссертационная работа «Молекулярное конструирование и функционализация новых *N,O,S*-полигетероциклических структур для создания перспективных биологически активных веществ» соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. в последней редакции, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Гринёв Вячеслав Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия (химические науки). При рассмотрении диссертационной работы у ведущей организации возник ряд вопросов и замечаний: 1. Для удобства работы с текстом диссертации нумерацию схем, рисунков и таблиц следовало бы сделать сквозной. 2. Соискателю следовало бы сделать по первой части работы (до эксперимента) итоговое заключение, в котором на основании обобщения полученных данных особо подчеркивалась бы новизна и актуальность проведенных исследований, и было показано, насколько необходимо проводить исследовательские работы по данному направлению. Не хватает обобщения и из литературных данных, которые могли бы аргументировано объяснить выбор темы работы. Был ли проведен машинный поиск описываемых реакций и структур с использованием базы данных SciFinder? 3. Три последних абзаца в разделе «Научная новизна», содержащие информацию о биологических свойствах полученных продуктов, целесообразнее было бы поместить в раздел «Практическая значимость работы». 4. По работе не ясны критерии выбора для исследования отдельных классов субстратов. С одной стороны четко прослеживается основная цель автора – изучение конденсации производных 4-оксокарбоновых кислот с алифатическими и ароматическими бинуклеофилами, как эффективный метод построения *N,O,S*-полигетероциклических структур и последующая функционализация полученных соединений, а вот комплексные исследования гидразонов на основе 3*H*-фуран-2-онов и оксазол-5(4*H*)-она (Глава 5) уместно обосновать. Представляется неудачным и рассмотрение

гипшуровой кислоты (Схема 1.1.8) в ряду производных 4-фенил-4-оксобутановой кислоты: это соединения совершенно различной природы. 5. Не воспринимается как обоснованное излишне подробное обсуждение данных рентгеноструктурного анализа ряда соединений, в том числе не относящихся к ключевым структурам диссертационного исследования: например, рассмотрение РСА 4-оксо-4-фенилбутановой кислоты и гексан-1,6-диамина ди{4-оксо-4-(*n*-толил)бутаноата} (Глава 1) занимает 6 страниц текста. 6. Материал диссертации кажется несколько перегруженным данными по молекулярному докингу (Таб. 1.4.1., 1.5.2., 5.2.3., Рис. 1.4.3. и 1.5.2.) и липофильности соединений (Таб. 1.5.1., 4.2.2.1., 5.5.2.1., Рис. 5.5.2.1.). Хотелось бы, чтобы диссертант разъяснил важность этих данных в контексте главной цели исследования. 7. На схеме 1.1.7. показано образование амидов нециклического строения в ходе реакции 4-арил-4-оксобутановых кислот и соответствующих диаминов. Проводились ли отдельные эксперименты по гетероциклизации указанных амидов, так как на схеме 1.1.9 данная реакция сразу приводит к бициклическим системам, без стадии выделения промежуточных амидов? 8. Арилгидразоны 2-фенилоксазол-5(4*H*)-она реагируют с алифатическими терминальными диаминами с образованием соответствующих арилгидразонов имидазодиазабициклоалканонов (Схема 5.5.2.1). Изучались ли автором аналогичные превращения для самого 2-фенилоксазол-5(4*H*)-она? 9. Превращение пирролооксазинов **27** в диазациклододецины **29** протекает через стадию димеризации промежуточного *N*-ацилиминиевого катиона **28** (Схема 2.3.3). Предпринимались ли автором попытки сократить время реакции, нагревая продукт **27** в присутствии кислоты? Интермедиат **28** содержит лишний протон при атоме азота. 10. Вызывает сомнение схема 1.4.2. Вероятно, некоторое смещение сигналов в спектрах ЯМР ¹H можно объяснить конформационными изменениями, а не присутствием в растворе таутомерных форм А и В. 11. Чем, по мнению автора, обусловлена интенсивная окраска ненасыщенных соединений **18** (9а-арил-октагидро-7*H*-пирроло[1,2-*a*][1,3]дiazепин-7-оны) и **19** (10а-арил-

октагидропирроло[1,2-*a*][1,3]дiazоцин-8(2*H*)-оны)? 12. Выводы по работе содержат ряд неудачных формулировок: а) В первом выводе говорится о «разработке универсальной, эффективной каскадной методологии конструирования биологически активных веществ», однако в работе эта «каскадная методология» не акцентирована. б) Во втором выводе присутствует выражение «впервые установлен механизм взаимодействия 4-оксоалкановых кислот и алифатических N,N-бинуклеофилов», наверное, корректнее было сказать «предложен наиболее вероятный механизм». в) В пятом выводе использована неудачная формулировка «...удалось региоселективно синтезировать», может правильнее было сказать о хемоселективности? г) В выводе 10 использован некорректный термин «алкилгалогенирование», должно быть - «алкилирование» (из раздела 4.2.1). д) В выводах имеются опечатка (вывод 6) и несогласованные словосочетания (выводы 5, 7).

13. На основе выводов по работе напрашивается теоретическое осмысление и обобщение полученных данных по формированию гетероциклов различного размера и различной природы. 14. На большинстве схем реакций отсутствуют выходы продуктов, что затрудняет оценку синтетического потенциала рассматриваемых превращений. Недостаточно информации о выходах и в описательной части диссертации. 15. В таблице 1.1.3. не приведены условия синтеза продуктов **19**.

16. Автором использован ряд не совсем удачных общих названий соединений (классов соединений), например: арилазогидразоны, пергидропирролоокса(тия)зол(зин)оны, бензопирролоокса(тия)зол(зин)оны, (гет)арилазопроизводные и др. 17. Встречаются в работе, к сожалению не редко, и опечатки, например, две схемы на стр. 29 и 31 имеют номер 1.1.9, в названии таб. 1.1.3. имеются повторяющиеся слова. 18. В тексте встречаются сокращения, например, РГС (реактор герметичных сосудов), НЭП (неподеленные электронные пары), ФВП (флэш-вакуумный пиролиз), МВ (микроволновой), ТФУ (без расшифровки) и др., однако, отсутствует список сокращений.

Соискатель имеет 75 опубликованных работ в рецензируемых российских и зарубежных изданиях, в том числе по теме диссертации опубликовано 35 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 33 работы и 2 патента РФ.

В диссертации Гринёва В.С. отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты оригинальных исследований.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. **Гринёв В.С.**, Амальчиева О.А., Егорова А.Ю., Любунь Е.В. Взаимодействие 4-оксокислот и 5-R-3H-фуран-2-онов с 1,2-бинуклеофилами ароматического и алициклического рядов // Журнал Органической Химии. – 2010. – Т. 46., – № 9. – С. 1376–1379. DOI: 10.1134/S1070428010090198 (научная статья, объем 0,31 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. проводил взаимодействие 4-оксокислот и 5-R-3H-фуран-2-онов с 1,2-бинуклеофилами ароматического и алициклического рядов, характеризовал спектрально и физико-химически полученные соединения, участвовал в обсуждении результатов, подготовил рукопись к публикации.

2. **Гринёв В.С.**, Любунь Е.В., Егорова А.Ю. Влияние бензо(2,3-*b*)-1,4-диаза- и бензо-1-аза-4-оксабицикло[3.3.0]октан-8-онов на регуляцию роста пшеницы *Triticum aestivum* L. // Агрехимия. – 2011. – № 3. – С. 46–50. (научная статья, объем 0,31 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. проводил испытания ростостимулирующей активности бензо(2,3-*b*)-1,4-диаза- и бензо-1-аза-4-оксабицикло[3.3.0]октан-8-онов, участвовал в обсуждении результатов, подготовил статью к публикации.

3. **Гринёв В.С.**, Егорова А.Ю. Реакция нитрозирования 3а-замещённых 2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онов // Химия гетероциклических соединений. – 2011. – № 4. – С. 624–625. DOI: 10.1007/s10593-011-0790-4 (научная статья, объем 0,13 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. с помощью реакции нитрозирования получил 7-нитрозопроизводные 3а-замещённых 2,3,3а,4-тетрагидро-1H-

бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онов, характеризовал спектрально и физико-химически полученные соединения, участвовал в обсуждении результатов, подготовил статью к публикации.

4. **Гринёв В.С.**, Егорова А.Ю., Терентюк Г.С., Фёдоров Е.Е. Комплексы палладия с азополигетероциклическими лигандами. Синтез и оценка противоопухолевой активности // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – № 4. – С. 95. (научная статья, объем 0,06 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. синтезировал комплексы палладия с азополигетероциклическими лигандами, характеризовал спектрально и физико-химически полученные соединения, участвовал в обсуждении результатов, подготовил рукопись к публикации.

5. **Гринёв В.С.**, Бурухина О.В., Госенова О.Л., Апанасова Н.В., Егорова А.Ю. Влияние новых регуляторов роста бензимидазольного и тиазинового рядов на развитие кукурузы *Zea Mays L.* // Агрехимия. – 2013. – № 7. – С. 42–48. (научная статья, объем 0,44 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. синтезировал, спектрально и физико-химически охарактеризовал производные пирролобинзоимидазолов для испытаний ростостимулирующей активности, участвовал в обсуждении результатов, подготовил рукопись к публикации.

6. **Grinev V.S.**, Egorova A.Y. 3a-Phenyl-2,3,3a,4-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]pyrrolo[1,2-*a*]imidazol-1-one, a potential plant-growth regulator // Acta Cryst. Sect. C. – 2013. – Vol. 69. – Part 7. – P. 880–883. DOI: 10.1107/S0108270113016119 (научная статья, объем 0,25 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. синтезировал 3а-фенил-2,3,3а,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-он, получил монокристалл для РСА, проанализировал данные РСА, определил параметры стэкинговых взаимодействий, участвовал в обсуждении результатов, подготовил рукопись к публикации.

7. **Гринёв В.С.**, Амальчиева О.А., Егорова А.Ю. Взаимодействие 5-алкил- и 5-арил-3*H*-фуран-2-онов с аминокислотами алифатического ряда // Журнал

органической химии. – 2014. – Т. 50, – № 1. – С. 149–151. DOI: 10.1134/S107042801401028X (научная статья, объем 0,19 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. проводил взаимодействие 5-алкил- и 5-арил-3*H*-фуран-2-онов с цистеином и аспарагином, характеризовал спектрально и физико-химически полученные соединения, участвовал в обсуждении результатов, подготовил статью к публикации.

8. Майорова О.А., Гринёв В.С., Егорова А.Ю. Кристаллическая структура 3-(2-(2-нитрофенил)гидразоно)-5-фенил-3*H*-фуран-2-она // Журнал структурной химии. – 2015. – Т. 56, – № 4. – С. 852–854. DOI: 10.1134/S0022476615040320 (научная статья, объем 0,19 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. описал результаты РСА 3-(2-(2-нитрофенил)гидразоно)-5-фенил-3*H*-фуран-2-он, участвовал в обсуждении результатов, подготовил рукопись к публикации.

9. Гринёв В.С., Широков А.А., Наволокин Н.А., Полуконова Н.В., Курчатова М.Н., Дурнова Н.А., Бучарская А.Б., Маслякова Г.Н. Полифенольные соединения новой биологически активной композиции из цветков *Helichrysum arenarium* // Химия растительного сырья. – 2015. – № 2. – С. 177–185. DOI: 10.14258/jscrpm.201502406 (научная статья, объем 0,56 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. разделил и охарактеризовал методом ВЭЖХ растительный экстракт, обладающий противоопухолевыми свойствами и содержащий биологически активные соединения полифенольного ряда, участвовал в обсуждении результатов, подготовил рукопись к публикации.

10. Гринёв В.С., Амальчиева О.А., Егорова А.Ю. Синтез 1-замещённых 5-алкил(арил)-1,3-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов, реакции азосочетания с солями диазония // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52, – № 5. С. 670–675. DOI: 10.1134/S107042801401028X (научная статья, объем 0,38 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. синтезировал 1-замещённые 5-алкил(арил)-1,3-дигидро-2*H*-пиррол-2-оны, на основе которых реакцией азосочетания с солями диазония получил новые азокрасители, обладающие комплексообразующие свойства по отношению к металлам постоянной и

переменной валентности, характеризовал спектрально и физико-химически полученные соединения, участвовал в обсуждении результатов, подготовил рукопись к публикации.

11. **Grinev V.S.**, Shirokov A.A., Navolokin N.A., Polukonova N.V., Kurchatova M.N., Durnova N.A., Bucharskaya A.B., Masliakova G.N. Polyphenolic Compounds of a New Biologically Active Extract from Immortelle Sandy Flowers (*Helichrysum arenarium* (L.) Moench) // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2016. – Vol. 42, – No. 7. – P. 86–92. DOI: 10.1134/S1068162016070086 (научная статья, объем 0,44 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. разделил модифицированным методом ВЭЖХ и охарактеризовал спектрально (УФ-вид.) растительный экстракт, обладающий противоопухолевыми свойствами и содержащий биологически активные соединения полифенольного ряда, участвовал в обсуждении результатов, подготовил рукопись к публикации.

12. **Гринёв В.С.**, Егорова А.Ю. Способы построения (бензо)пирроло[1,2-*a*]имидазолонов // Химия гетероциклических соединений. – 2016. – Т. 52, – № 10. – С. 785–787. DOI: 10.1007/s10593-016-1966-8 (научная статья, объем 0,19 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. систематизировал литературные данные, включающие и собственные опубликованные исследования о способах конструирования (бензо)пирроло[1,2-*a*]имидазолонов, подготовил рукопись к публикации.

13. Osipov A.K., Anis'kov A.A., **Grinev V.S.**, Yegorova A.Yu. Study of *E/Z* isomerization of (arylamino)methylidenefuran-2(3*H*)-ones by ¹H, ¹³C, ¹⁵N spectroscopy and DFT calculations in different solvents // Magn. Res. Chem. – 2017. – Vol. 55. – P. 730–737. DOI: 10.1002/mrc.4583 (научная статья, объем 0,50 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. разработал методику квантовохимических расчётов оценки энергии барьеров *E/Z*-переходов ариламинометилиденфуран-2(3*H*)-онов, участвовал в обсуждении результатов, участвовал в написании рукописи статьи.

14. Aniskova T., **Grinev V.**, Yegorova A. Synthesis of compounds of the pyrimidine series based on the reactions of 3-arylmethylidenefuran-2(3*H*)-ones with N,N-

binucleophilic reagents // *Molecules*. – 2017. – Vol. 22. – Iss. 8. – 1251; DOI: 10.3390/molecules22081251 (научная статья, объем 0,44 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. спектрально охарактеризовал синтезированные соединения, участвовал в интерпретации спектральных данных, участвовал в обсуждении результатов, участвовал в написании рукописи статьи.

15. **Grinev V.S.**, Babkina N.V., Yegorova A.Y. (*E*)-7-[(4-Nitrophenyl)diazenyl]-3a-(*p*-tolyl)-2,3,3a,4-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]pyrrolo[1,2-*a*]imidazol-1-one 0.58-dimethyl sulfoxide 0.42-acetonitrile solvate: crystal structure, Hirshfeld analysis and DFT estimation of the energy of intermolecular interactions // *Acta Cryst. Sect. E*. – 2017. – Vol. 73, – Part 10. – P. 1590–1594. DOI: 10.1107/S2056989017013937 (научная статья, объем 0,31 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. синтезировал 7-[(4-нитрофенил)диазенил]-3a-(*p*-толил)-2,3,3a,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-он, получил монокристалл, описал результаты РСА, провёл квантовохимические расчёты энергии водородной связи и стекинговых взаимодействий в кристалле, произвёл анализ поверхностей Хиршфелда, участвовал в обсуждении результатов, подготовил рукопись к публикации.

16. Anis'kov A., **Grinev V.**, Klochkova I. Crystal structure and features of 3',8-dibenzylidene-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-2'*H*-spiro[chromene-2,1'-cyclohexan]-2'-one // *Acta Cryst. Sect. E*. – 2017. – Vol. 73, – Part 11. – P. 1622–1625. DOI: 10.1107/S2056989017014165 (научная статья, объем 0,25 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. участвовал в описании результатов РСА, анализе поверхностей Хиршфелда, участвовал в обсуждении результатов, участвовал в написании рукописи статьи.

17. **Гринёв В.С.**, Амальчиева О.А., Егорова А.Ю. Особенности взаимодействия замещённых 4-оксобутановых кислот и 3*H*-фуран-2-онов с 1,3-бинуклеофилами // *Журнал органической химии*. – 2017. – Т. 53, – № 11. – С. 1634–1638. DOI: 10.1134/S1070428017110094 (научная статья, объем 0,38 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. участвовал в синтезе,

характеризовал спектрально и физико-химически полученные соединения, участвовал в обсуждении результатов, подготовил рукопись к публикации.

18. **Grinev V.S.**, Osipov A.K., Yegorova A.Y. (Z)-3-[(3,5-Dichloroanilino)methylidene]-5-(4-methylphenyl)furan-2(3H)-one // IUCrData. – 2018. – Vol. 3, – Part 8. – x181194. DOI: 10.1107/S2414314618012245 (научная статья, объем 0,19 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. описал результаты РСА, участвовал в обсуждении результатов, подготовил рукопись к публикации.

19. Линькова Е.И., **Гринёв В.С.**, Егорова А.Ю. Синтез производных пирроло[2,1-*b*]оксазола // Химия гетероциклических соединений. – 2018. – Т. 54, – № 11. – С. 1023–1025. DOI: 10.1007/s10593-018-2385-9 (научная статья, объем 0,19 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. систематизировал литературные данные о способах конструирования производных пирроло[2,1-*b*]оксазола, подготовил рукопись к публикации.

20. **Гринёв В.С.**, Егорова А.Ю. Фотодиссоциация арилбензопирролоимидазолонов в условиях лазерной десорбции и ионизации // Журнал физической химии. – 2019. – Т. 93, – № 12. – С. 1–7. DOI: 10.1134/S0036024419120094 (научная статья, объем 0,44 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. синтезировал бензопирролоимидазолы, зарегистрировал спектры ЛДИ, расшифровал полученные масс-спектры, предложил пути фрагментации, выявил общие закономерности наблюдаемых спектров, сопоставил их с особенностями упаковки в кристаллах данных молекул, участвовал в обсуждении результатов, подготовил рукопись к публикации.

21. **Гринёв В.С.**, Линькова Е.И., Васильченко Д.С., Егорова А.Ю. Кристаллическая структура, особенности упаковки и анализ поверхностей Хиршфелда 3а-(*n*-толил)-3,3а-дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]тиазол-1(2*H*)-она // Журнал структурной химии. – 2019. – Т. 60. – № 10. – С. 1761–1765. DOI: 10.1134/S0022476619100159 (научная статья, объем 0,31 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. участвовал в синтезе 3а-(*n*-толил)-3,3а-

дигидробензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]тиазол-1(2*H*)-она, описал результаты РСА, выполнил анализ поверхностей Хиршфелда, участвовал в обсуждении результатов, участвовал в написании рукописи статьи, подготовил рукопись к публикации.

22. **Гринёв В.С.**, Егорова А.Ю. Синтез производных пирроло[2,1-*b*]тиазола (микрообзор) // Химия гетероциклических соединений. – 2020. – Т. 56, – № 2. – С. 164–166. DOI: 10.1007/s10593-020-02639-у (научная статья, объем 0,19 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. систематизировал литературные данные о способах конструирования производных пирроло[2,1-*b*]тиазола, подготовил рукопись к публикации.

23. **Grinev, V.S.**, Linkova, E.I., Krainov, M.N., Dmitriev, M.V., Yegorova, A.Y. Crystal structures, packing features, Hirshfeld surface analyses and DFT calculations of hydrogen-bond energy of two homologous 8a-aryl-2,3,4,7,8,8a-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrimidin-6(1*H*)-ones // Acta Cryst. Sect. C. – Vol. 76. – P. 483-489. DOI: 10.1107/S2053229620005409 (научная статья, объем 0,44 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. участвовал в синтезе 8a-арил-2,3,4,7,8,8a-гексагидропирроло[1,2-*a*]пиримидин-6(1*H*)-онов, описал результаты РСА, выполнил анализ поверхностей Хиршфелда, выполнил квантовохимические расчёты энергий нековалентных взаимодействий, участвовал в обсуждении результатов, подготовил рукопись к публикации.

24. **Гринёв В.С.**, Егорова А.Ю. Электрофильные реакции как способ модификации пирролобензоимидазолов и пирролохиназолинонов // Химия гетероциклических соединений. – 2020. – Т. 56, – № 7. – С. 923–929. DOI: 10.1007/s10593-020-02751-z (научная статья, объем 0,44 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. провёл модификации пирролобензоимидазолов и пирролохиназолинонов, спектрально охарактеризовал синтезированные соединения, сделал хемоинформатические оценки биодоступности на основе анализов индексов липофильности, участвовал в обсуждении результатов, подготовил рукопись к публикации.

25. Linkova E.I., **Grinev V.S.**, Mayorova O.A., Yegorova A.Yu. 7a-Phenyltetrahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazol-5(6*H*)-one // IUCrData. – 2020. – Vol. 5. – x200919. DOI: 10.1107/S2414314620009190 (научная статья, объем 0,19 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. участвовал в синтезе фенилтетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-5(6*H*)-она, описал результаты РСА, участвовал в обсуждении результатов, подготовил рукопись к публикации.
26. Mayorova O.A., **Grinev V.S.**, Yegorova A.Yu. (*Z*)-5-(4-Bromophenyl)-3-[[3,5-dichlorophenyl)-amino]methylidene}furan-2(3*H*)-one // IUCrData. – 2020. – Vol. 5. – x200937. DOI: 10.1107/S2414314620009372 (научная статья, объем 0,19 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. описал результаты РСА, участвовал в обсуждении результатов, подготовил рукопись к публикации.
27. Mayorova O.A., **Grinev V.S.**, Yegorova A.Yu. Hybrid Hetarylhydrazones and Enamines of Furan-2(3*H*)-ones as a Framework for the Synthesis of Poly-N-heterocycles // Arabian Journal of Chemistry. – 2021. – Vol. 14, – Iss. 2. – 102950. DOI: 10.1016/j.arabjcs.2020.102950 (научная статья, объем 0,56 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. участвовал в синтезе ряда обсуждаемых соединений, предложил концепцию обсуждения приведённых в статье результатов, провёл хемоинформатические оценки основных фармакологических параметров молекул, участвовал в обсуждении результатов, подготовил рукопись к публикации.
28. **Grinev V.S.**, Mayorova O.A., Anis'kova T.V., Tikhomolova A.S., Yegorova A.Y. Structure, *Z* = 2 Crystal Packing Features of 3-(2-Chlorobenzylidene)-5-(*p*-tolyl)furan-2(3*H*)-one // Molecules. – 2021. – Vol. 26. – 2137. DOI: 10.3390/molecules26082137 (научная статья, объем 0,81 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. описал результаты РСА, предложил обсуждать наблюдаемые структуры со стереохимической точки зрения как закреплённые ротамеры, что доказал с использованием разработанного ранее метода расчёта величины барьера перехода *E/Z*-изомеров, участвовал в обсуждении результатов, подготовил рукопись к публикации.

29. Linkova E.I., **Grinev V.S.**, Mayorova O.A., Yegorova A.Yu. The study of the reaction paths of 4-aryl-4-oxobutanoic acids with terminal aliphatic N,N-diamines // Arabian Journal of Chemistry. – 2021. – Vol. 14, – Iss. 10. – 103350. DOI: 10.1016/j.arabjc.2021.103350 (научная статья, объем 0,56 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. участвовал в синтезе обсуждаемых соединений, предложил концепцию доказательства направления механизма реакции как последовательное сближение реагирующих групп, впервые охарактеризовал ранее неизвестные соли 4-оксобутановых кислот, которые являются интермедиатами дальнейших производных – амидов и гетероциклов, описал данные РСА, участвовал в обсуждении результатов, подготовил рукопись к публикации.

30. Кострицкий А.Ю., Дмитриев М.В., **Гринёв В.С.**, Федотова О.В. Кристаллическая структура и особенности упаковки 3-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-2*H*-хромен-2-она и 3-(3-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-2*H*-хромен-2-она // Журнал структурной химии. – 2021. – Т. 62. – № 2. – С. 472–481. DOI: 10.1134/S0022476621030112 (научная статья, объем 0,63 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. участвовал в описании результатов РСА, с использованием разработанного ранее метода расчёта энергии водородной связи сделал соответствующие оценки, участвовал в обсуждении результатов и написании текста статьи.

31. **Гринёв В.С.**, Демешко И.А., Евстигнеева С.С., Егорова А.Ю. Синтез, оптические свойства и антибактериальная активность арилгидразонов оксазол-5(4*H*)-она // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2023. – Т. 72, – № 7. – С. 1654–1660. DOI: 10.1007/s11172-023-3945-4 (научная статья, объем 0,44 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. участвовал в разработке методов синтеза гидразонов оксазолонна, участвовал в спектральной и физико-химической характеристике синтезированных соединений, провёл регистрацию электронных спектров в нейтральной и основной среде с регистрацией равновесия форм, участвовал в обсуждении результатов, участвовал в подготовке рукописи к публикации.

32. **Гринёв В.С.**, Лобанкова А.А., Егорова А.Ю. Синтез бисчетвертичных аммонийных соединений (микрообзор) // Химия гетероциклических соединений. – 2023. – Т. 59, – № 11/12. – С. 742–744. DOI: 10.1007/s10593-024-03266-7 (научная статья, объем 0,19 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. систематизировал литературные данные о способах конструирования бисчетвертичных аммонийных соединений, написал подготовил рукопись к публикации.

33. **Grinev V.S.**, Sklyar A.E., Demeshko I.A., Lobankova A.A., Varabanov N.A., Yegorova A.Yu. Crystal structure, packing features, DFT evaluation of intermolecular hydrogen bonds, and crystal lattice energy of a polymorph of 4-oxo-4-phenylbutanoic acid // Structural Chemistry. – 2024. DOI: 10.1007/s11224-024-02351-z (научная статья, объем 0,56 п.л.). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. участвовал в синтезе нового полиморфа 4-оксо-4-фенилбутановой кислоты, описал результаты РСА, выполнил анализ поверхностей Хиршфелда, выполнил квантовохимические расчёты энергий нековалентных взаимодействий, участвовал в обсуждении результатов, участвовал в подготовке рукописи к публикации.

Патенты РФ

34. Егорова А.Ю., **Гринёв В.С.**, Любунь Е.В. Средство предпосевной обработки пшеницы // Патент РФ на изобретение № 2468580. Оpubл. 10.12.2012. Бюл. № 34. (Патент РФ). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. участвовал в синтезе соединений, проведении оценки ростостимулирующего эффекта, участвовал в обсуждении результатов и написании заявки.

35. Егорова А.Ю., Терентюк Г.С., **Гринёв В.С.** Средство терапии раковых заболеваний // Патент РФ на изобретение № 2471786. Оpubл. 10.01.2013. Бюл. № 1. (Патент РФ). Авторский вклад состоит в том, что Гринёв В.С. участвовал в синтезе соединений, обсуждении результатов и написании заявки.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы.

Отзыв официального оппонента, доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия (химические науки) **Верещагина Анатолия Николаевича**, ведущего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук. Отзыв на диссертацию положительный. В отзыве отмечается, что диссертационная работа Гринёва В.С. «Молекулярное конструирование и функционализация новых N,O,S-полигетероциклических структур для создания перспективных биологически активных веществ» полностью соответствует всем требованиям ВАК РФ, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённом постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а её автор, Гринёв Вячеслав Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия (химические науки). Имеются вопросы и замечания: 1) В диссертации не хватает списка сокращений. Периодически в тексте используются сокращения, такие как РГС (реактор герметичных сосудов), ФВП (флэш-вакуумный пиролиз) и др. Расшифровка таких сокращений приведена лишь при первом использовании термина. Химические аббревиатуры практически нигде не расшифрованы. 2) Вопрос по всей диссертации. При синтезе различных гетероциклических соединений были получены аддукты с донорными (метил, метокси-, amino-) или слабо-акцепторными (хлор-, бром-) заместителями в ароматическом ядре. Исключение продукты диазотирования **59a-c**, **60a-c**, **63f-j**, где нитро-заместитель вводился в молекулу из соли арилдиазония. А также соединения, полученные при дальнейших их трансформациях. Почему не были синтезированы соединения с сильными акцепторами (нитро-, карбокси-, циано-)? Данные соединения могли бы проявлять принципиально иные биологические свойства. 3) Схема 1.4.2 (стр. 42-43). При описании спектров ¹N соединений **20** автор наблюдает некоторое смещение сигналов относительно сигналов

исходных соединений **17**, объясняя данный факт присутствием в растворе нескольких таутомерных форм А и В, образующихся вследствие делокализации атома водорода либо алкильного радикала. Каким образом протон или алкильный заместитель мигрируют со вторичного атома азота на третичный? 4) Ряд утверждений, приведенных в диссертации, требует обоснования или ссылки на соответствующую литературу. – Стр. 50. Утверждение: для биологически активных молекул важно сочетать в себе как гидрофильные, так и гидрофобные свойства. – Стр. 82. Схема 3.2.2. Утверждение: Соединения **32** и **33** способны существовать в равновесии с кольчатым изомером 5-замещёнными 5- гидроксипирролидонами-2 (интермедиат А). 5) Стр. 75. На странице приводится перечисление химических реакций со ссылками, но нет ни одной схемы. Наличие схем заметно бы упростило понимание реакций. Аналогично на стр. 78, ссылка 142; стр. 91, ссылка 171; стр. 125-126, ссылки 197-203. 6) Практически по всей диссертации двумерная корреляционная спектроскопия диссертантом описана в виде текста. Гораздо более наглядно было бы помимо текста также изображать структуру соединения с корреляционными взаимодействиями как это сделано на рис. 4.2.2.1 (стр. 121), 4.2.3.3 (стр. 148). 7) Стр. 84-85. Соединения **36-38** представляют собой ярко окрашенные кристаллические вещества. Они охарактеризованы данными элементного анализа, ИК, ЯМР Н спектроскопии. Для подобных соединений характеристичны спектры УФ. Коэффициент молярной экстинкции – очень важный параметр для данных соединений. 8) Биологические исследования. Любые параметры, полученные при биологических исследованиях необходимо сравнивать с параметрами действия референс-препаратов, полученных в тех же условиях. И если при изучении ростостимулирующей активности замещенных бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онов **49a**, **51a**, **55a** референс-препарат использовался (3-индолилуксусная кислота), то при изучении антибактериальной активности ряда синтезированных в работе соединений данные для референсов (канамицин и тетрациклин) указаны лишь для двух из шести штаммов (стр. 207). Почему соединения **19a** и **24a** проявляют активность

в отношении грамположительных бактерий рода *Bacillus* и не оказывают заметного влияния на грамотрицательных *Escherichia coli*? 9) Опечатки, неточности в схемах, стилистические ошибки. Несмотря на значительный объем диссертационной работы, опечаток практически не встречается. Вот некоторые найденные оппонентом: – Раздел 1.1. (стр. 16). Кислота Мельдрума пишется с мягким знаком. – Схема 1.1.7. (стр. 18). В тексте указано, что конденсации протекает с выделением одной или двух молекул воды. На схеме изображено отделение одной молекулы воды. – Стр. 39. Последнее предложение на странице. Потеряна часть предложения. – Стр. 81, схема 3.2.1. В тексте указано, что реакцию проводили в водно-этанольной среде. Однако в схеме указан только этанол. – Стр. 90. Незамещённый 1*H*-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-он **39**, исходя из литературных данных, известен мало. Он либо известен, либо неизвестен. – Стр. 90. ... дизамещённые по пиррольному кольцу аналоги достаточно хорошо изучены, гладко получаются из соответствующих 2,3-дизамещённых малеиновых ангидридов... Имеется в виду легко получаются или просто синтезируются?

По мнению оппонента, перечисленные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертационная работа по своим целям, задачам, содержанию, научной новизне и методам исследования соответствует пунктам 1, 2, 3, 4, 7, 8 и 10 паспорта специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Отзыв официального оппонента, доктора химических наук (02.00.03 - органическая химия) **Климочкина Юрия Николаевича**, профессора, Заведующий кафедрой органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет». Отзыв на диссертацию положительный. В отзыве отмечается, что диссертационная работа Гринёва В.С. «Молекулярное конструирование и функционализация новых N,O,S-полигетероциклических структур для создания перспективных биологически активных веществ» полностью соответствует всем требованиям ВАК РФ,

предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённом постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а её автор, Гринёв Вячеслав Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия (химические науки). Имеются вопросы и замечания: 1) Задача литературного обзора показать состояние дел в предметной области исследования. Однако автор зачастую останавливается, чаще всего достаточно фрагментарно, на имеющихся способах получения конечных гетероциклических структур, несколько «замалчивая» известные реакции гамма-кетокислот и дигидрофуранонов. 2) Отсутствует нумерация соединений при изложении литературных данных, что существенно затрудняет восприятие материала. 3) Табл. 1.1.3 приведены интервалы времени реакции (180-300 мин и 3-5 мин). Непонятно, для какого времени приведен выход? То же самое относится и к табл. 4.2.1.1!!! 4) На с. 43 автор подразумевает атаку первичными карбокатионами при алкилировании метилиодидом, этилгалогенидами и *n*-нонилбромидом. 5) Отсутствует обоснование выбора протеина АПФ2 (с. 45) для докинга и препарата «маравирок» в качестве лиганда сравнения (с. 52), имеющего совершенно другое химическое строение относительно изучаемых молекул. То же относится и к докингу с циклинзависимой киназой 2 (с. 52), который имел бы смысл при последующем изучении противоопухолевой активности. Изучается же в работе антимикробная активность этих соединений. Аналогичное замечание и к произвольному выбору мишеней для докинга на с. 170. 6) Название гл. 4 в диссертации не соответствует содержанию, правда в автореферате уже все более корректно. 7) Схема 4.2.1.2 диссертации (4.8 в автореферате) странно, что в присутствии триэтиламина образуются продукты кватернизации (**51-52**), а не алкилирования. В экспериментальной же части нет методик для соединений **51-52**. 8) Вызывают удивление результаты, приведенные на с. 120, схема 4.2.2.1 (в автореферате 4.9). Метилирование по Фриделю-Крафтсу проводили в присутствии б\в хлорида алюминия в абсолютном этаноле и изопропаноле! В

экспериментальной части отсутствуют методики для получаемых при этом соединений **53-54**. Алкилирование при этом идет исключительно в *n*-положение по отношению к аминальному атому азота. 9) На с. 160 соединение **74** получают в этилтрифторацетате, в экспериментальной части в избытке трифторуксусного ангидрида. 10) Схема 4.2.2.2 на с. 124 (в автореферате 4.12) не указаны реагенты, в тексте нитрозирование в водном ацетонитриле (?), в экспериментальной части в серной кислоте. 11) Схемы 2.4.15 и 3.1.1 реакции с цисцеином и аспарагином. Не указана конфигурация аминокислот. Исходя из общих представлений, скорее всего природные. Тут автор постулирует выделение индивидуальных диастереомеров **30a,f**, доказанных правда только ПМР без указания величин КССВ. Допуская, что здесь высокая диастереоселективность, необходимым было бы определение величин ее и значений углов оптического вращения. Даже если использовался рацемат цисцеина, нужно доказать образование *цис*-, либо *транс*-изомера. Для реакции с аспарагином нет методики в экспериментальной части. 12) Получено очень много соединений, представляющих собой насыщенные конденсированные гетероциклические системы. Учитывая, что в них барьер инверсии азота весьма существенный, необходимо определение конфигурации *син*- или *анти*-. Этого не сделано. 13) В экспериментальной части: - нет указаний на прибор для РСА; - нет ссылки на депонирование данных РСА в кембриджской базе данных; - не приведены данные о соединении 58 (схема 4.2.2.4); - часто перепутана последовательность нумерации соединений (впрочем, и в обсуждении результатов это встречается); - не указываются растворители для перекристаллизации; - для 20 нет данных элементного анализа; - нет характеристик для **21-24**; - для заметного количества соединений (например, **49-50**) приводятся интервалы химсдвигов в ЯМР ¹³C для атомов ароматики, что в моей практике попадает первый раз; - комплексы палладия **61**, **62** не охарактеризованы, хотя в тексте сообщается об их растворимости в ДМСО; - **74a-i** охарактеризованы только ИК-спектрами. 14) В списке литературы все русскоязычные журналы указаны в переводной версии. 15) Под занавес.

Ошибки в терминах и номенклатуре по тексту, удивительные для докторской диссертации, представленной по специальности - органическая химия. В порядке появления: винильный атом углерода, диссоциированная карбоксильная группа, конформационные возможности и способности, искажение молекулы, бициклолактамы, положительно заряженные участки молекулы, спиртовая группа, перегруппировочный ион, твердая опухоль, трифторацетильный ангидрид, трифторметилацетильный заместитель для CF_3CO - и т.п.

Отзыв официального оппонента, доктора химических наук (02.00.03 - органическая химия) **Сосновских Вячеслава Яковлевича**, профессора, заведующего кафедрой органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина». Отзыв на диссертацию положительный. В отзыве отмечается, что диссертационная работа Гринёва В.С. «Молекулярное конструирование и функционализация новых N,O,S-полигетероциклических структур для создания перспективных биологически активных веществ» полностью соответствует всем требованиям ВАК РФ, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённом постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а её автор, Гринёв Вячеслав Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия (химические науки). Имеются замечания по работе: 1) Реакции N-алкилирования циклических аминов в ацетоне в присутствии триэтиламина следует трактовать как нуклеофильное замещение по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$. Алкилирование протекает не по амидному фрагменту, а по вторичному атому азота, что вполне ожидаемо и не требует каких-либо квантовохимических расчетов. Образующиеся четвертичные соли бициклолактамов не способны к миграции алкильных групп или протона на амидный азот в силу его меньшей нуклеофильности и основности (стр. 40-44).

2) Очевидно, что трифторацетилирование гидразонов 5-арил-3*H*-фуран-2-онов идет сначала по атому азота гидразонного фрагмента (кинетический контроль), давая в качестве конечного продукта 4-трифторацетилфураны **74** (термодинамический контроль). Рассуждения о перегруппировке с синхронной транслокацией трифторацетильной группы и атома водорода излишни (стр. 162-166). 3) На стр. 94-96 присутствует путаница с номерами для соединений **41** и **42**. 4) В тексте на стр. 15 речь идет о *n*-толуидине, а в схеме 1.1.2 на этой же странице указан *o*-фенилендиамин. 5) В экспериментальной части соединения описываются не всегда по порядку, например, **68**, **63**, **69**, что затрудняет их поиск; не все вещества полностью охарактеризованы, например, для гидразонов **74a-i** приведены данные только ИК спектров; встречаются соединения (например, **64a**) с неприемлемым элементным анализом (расхождение более 1%). 6) Опечатки хотя и изредка, но встречаются, например, на схеме 4.1.9 при отнесении сигнала для CO₂H группы; в некоторых словах, например, на стр. 44, 65, 96, 114, 156, 162, 163, 179. В процессе ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы: 1) Непонятно, почему гидразоны **63** существуют в виде в *E*-, а не *Z*-изомеров относительно C-N связи, хотя последние должны обладать большей термодинамической стабильностью из-за ВМВС и что подтверждается квантовохимическими расчетами. 2) На стр. 176 идет обсуждение таутомеров **76a,b** и **77a,b**, однако в экспериментальной части какие-либо данные для них отсутствуют. Почему? 3) На стр. 120 сказано, что реакции субстратов **44** и **45** с йодистым метилом в условиях алкилирования по Фриделю-Крафтсу проводились в безводных полярных растворителях (абсолютный этанол, пропанол-2) в присутствии безводного хлорида алюминия. Хотелось бы поподробнее узнать об этой методике, тем более, что в экспериментальной части она отсутствует.

По мнению оппонента, указанные замечания и вопросы не умаляют достоинств настоящей работы, которая представляет собой цельное и грамотно спланированное исследование, а полученные в диссертации результаты, установленные автором закономерности и сформулированные на их основе

выводы вносят существенный вклад в химию насыщенных гетероциклов, который заключается в разработке эффективных методов синтеза би- и трициклических пирроло- и имидазосочлененных систем, содержащих гетероатомы N-, O-, S-, для направленного конструирования биологически активных веществ.

На автореферат поступило 9 отзывов.

1) Отзыв доктора химических наук (02.00.03 – органическая химия) **Великородова Анатолия Валериевича**, профессора, профессор кафедры фундаментальной и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева» Министерства науки и образования Российской Федерации. Отзыв на автореферат положительный. Имеется замечание: в списке публикаций диссертанта желательно было привести полное библиографическое описание тезисов докладов всех научных мероприятий, в которых участвовал диссертант. По мнению автора отзыва, сформулированное замечания не носят принципиального характера, представленные результаты работы убедительны, достоверны, и представляют практическую и теоретическую значимость, а диссертантом внесен существенный вклад в развитие химии конденсированных пирроло- и имидазосочлененных гетероциклических систем.

2) Отзыв доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия **Демидова Олега Петровича**, доцента, заведующего кафедрой аналитической химии химического факультета «Северо-Кавказский федеральный университет». Отзыв на автореферат положительный. Имеются следующие замечания: 1. Не вполне понятно почему изучение антибактериальной активности выбранных автором объектов, которое занимает существенную и ценную часть работы не нашло отражения в заключении, хотя ее можно было поместить в 10-й пункт к выводу о наличии стимуляции роста. 2. Также не ясно, почему в автореферате нет сведений по патенту РФ, приведенному в списке публикаций по теме диссертации (35. Егорова А.Ю.,

Терентюк Г.С., Гринёв В.С. Средство терапии раковых заболеваний // Патент РФ на изобретение № 2471786. Опубл. 10.01.2013. Бюл. № 1).

3) Отзыв доктора химических наук (1.4.3. – Органическая химия) **Копчука Дмитрия Сергеевича**, старшего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УРО РАН). Отзыв на автореферат положительный, имеются замечания:

1. Печатная версия автореферата представлена в черно-белом исполнении, что вызвало снижение наглядности и информативности рисунков (например, рис. 1.3, 1.5, 1.6, 1.8, 2.1 и т.д.). Кроме того, в комментариях к рисункам автор указывает на их цветное выполнение, например, для рис. 1.2, 4.7, 5.3.
2. На стр. 35 автореферата автором приведены две картинки смоделированных продуктов N-трифторацетилирования, которые не были пронумерованы.
3. На схемах 5.6-5.7 и 5.12 присутствуют два разных типа азагетероциклов под одним и тем же номером **76**. В ходе ознакомления с авторефератом возникли вопросы: 1. Исследовалась ли диссертантом возможность дальнейшей циклоконденсации соединений под номерами **77, 80** в автореферате с аннелированием фуранового цикла (по типу **78-79**)? 2. По данным *in silico* скрининга диссертантом постулирована противовирусная активность некоторых из полученных соединений. Изучалась ли противовирусная активность отобранных кандидатов? Автор отмечает, что указанные выше замечания и вопросы ни коим образом не умаляют достоинств настоящей работы, которая представляет собой цельное, грамотно спланированное и логично построенное исследование. Полученные в работе результаты, установленные автором закономерности и сформулированные на их основе выводы и положения **являются крупным научным достижением** в области органической химии, которое заключается в разработке универсальной, эффективной каскадной методологии получения методов би- и трициклических пирроло- и имидазосочленённых гетероциклических систем, содержащих гетероатомы N-, O-, S-, как метода направленного конструирования биологически активных веществ.

4) Отзыв доктора химических наук (02.00.03 – органическая химия) **Краснокутской Елены Александровны**, профессора, заведующего кафедрой-руководителя НОЦ Н.М. Кижнера (на правах кафедры) ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет». Отзыв на автореферат положительный, имеются замечания и вопросы: 1. В каких условиях проводилось последовательное диазотирование- азосочетание (температура, растворитель, время), с какими выходами были получены целевые продукты, наблюдалось ли образование побочных продуктов (стр. 20)? 2. На стр. 21 описано взаимодействие аминотиофенолов с замещенными 4-оксобутановой кислоты. Однако, на схеме 4.5, иллюстрирующей это взаимодействие, тиогруппа в реагенте не обозначена. 3. На стр. 22, 23 дано объяснение региоселективности реакций электрофильного замещения соединений **44-48** на основе вычисленных методом DFT локализаций ВЗМО, т.е. при рассмотрении основных состояний этих соединений. Приведенная трактовка выглядит убедительной. Однако, с другой стороны, хорошо известно, что в ряду гетероциклических соединений рассмотрение регионаправленности реакций с позиций электронных (орбитальных) распределений в основном состоянии молекулы часто не совпадает с экспериментом (классический пример реакции Ar_{SE} пиррола). Более адекватные предсказания регионаправленности в этих случаях получаются при учете энергий конкурирующих переходных состояний (или сигма-комплексов). Автору стоило бы рассмотреть и указанный альтернативный подход. 4. В качестве электрофила автор использует фенилдиазоний катион, что крайне неудачно именно для случая бензопирролоокса(тия)золонов, поскольку молекулы этих соединений имеют несколько потенциальных реакционных центров для взаимодействия с PhN_2^+ . Так, например, в случае соединения **44** возможно образование триазола (взаимодействие с вторичной аминогруппой) и образование двух продуктов азосочетания (по бензольному кольцу и пирролидиноновому циклу). 5. На стр. 25 и далее описываются результаты исследования механизмов реакции нитрозирования соединений **44, 45**.

Удивительно, что при этом не указан конкретный реагент нитрозирования. Кроме того, для соединений **57a,b** на основании косвенных признаков предполагают образование N- нитрозопроизводного, что само по себе довольно очевидно. На этом основании и для соединений **44, 45** как ароматических аналогов имидазолонов **57a**, в утверждается тот же путь нитрозирования с последующей перегруппировкой Фишера-Хеппа. На наш взгляд, эти доказательства выглядят малоубедительными, так как соединения **44, 45** принципиальным образом отличаются от **57a,b** тем, что имеют несколько нуклеофильных центров (см. выше, п.5) для атаки нитрозоний-катионом. 6. На с.27 приведена визуализация НСМО и значения вычисленных молекулярных объемов ряда арендиазониевых солей. Здесь следовало бы автору указать используемый метод расчета, но самое главное остается непонятным, как вычисленные параметры объясняют результаты реакции азосочетания с использованием данных diazonиевых солей (схема 4.13). При этом не указано время реакции и выходы азо-производных **59a-p** и **60a-p**, в то время как именно эти величины и должны быть связаны с энергиями вычисленных НСМО diazonиевых солей. К сожалению, также не указаны, какие конкретно diazonиевые соли или diaзотатные растворы были использованы. Автор отмечает, что сделанные замечания и возникшие вопросы не ставят под сомнение основные выводы и положения диссертации, а, напротив, демонстрируют интерес к представленным научным результатам.

5) Отзыв доктора химических наук (02.00.03 – органическая химия) **Талипова Рифката Фаатовича**, профессора, заведующего кафедрой органической и биоорганической химии, доктора химических наук (02.00.03 – органическая химия) **Латыповой Эльвиры Разифовны**, доцента, профессора кафедрой органической и биоорганической химии, кандидата химических наук (02.00.03 – Органическая химия) **Тухватшина Вадима Салаватовича**, доцента, доцента кафедры органической и биоорганической химии ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий». Отзыв положительный, имеются замечания и пожелания, которые носят частный и рекомендательный

характер: 1. Являются ли разработанные методы синтеза пирролоаннелированных азот-, кислород-, серусодержащих полигетероциклических структур на основе 4-оксокислот более эффективными, чем известные и используемые в настоящее время? Если да, то каким образом оценивалась эффективность? 2. Каким образом создавалось избыточное давление (схема 1.7, стр. 13) и каково было его численное значение? 3. Что подразумевалось под понятием «Умеренное нагревание»? (Схема 1.1., стр. 8)? 4. В тексте автореферата имеются опечатки. Авторы отмечают, что замечания по содержанию и оформлению диссертационной работы носят непринципиальный характер и никак не снижают ценности выполненного исследования. Диссертация В.С. Гринёва является завершённой научно-квалификационной работой, выполненной на актуальную тему; научные результаты, полученные диссертантом, имеют определенное значение для науки и практики, выводы и положения работы достоверны и обоснованы, а диссертация по ее целям, задачам, содержанию, положениям, выносимым на защиту, соответствует заявленной специальности.

б) Отзыв доктора фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия) **Пулиной Натальи Алексеевны**, профессора, заведующего кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава РФ. Отзыв положительный, принципиальных замечаний нет, имеются вопросы: 1. Какова стабильность мицеллярных форм комплексных соединений палладия **61,62m,n**? 2. С какой целью изучались электронные спектры арилгидразонов гидразонов **84a-f** в щелочной среде? Автор отзыва отмечает, что вышеприведенные замечания и вопросы не влияют на общее хорошее впечатление о работе и на высокую оценку проведенных исследований.

7) Отзыв доктора химических наук (1.4.3. – Органическая химия) **Трусовой Марины Евгеньевны**, доцента, директора исследовательской школы химических и биомедицинских технологий ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет». Отзыв

положительный, имеются вопросы для уточнения и замечания: 1. В автореферате не указан метод, который соискатель использовал для определения липофильности синтезированных веществ, хотя для биологической доступности это очень важный момент; 2. На мой взгляд работа представляемая на соискания степени доктора наук не может содержать такой объем пунктов научной новизны, так как это большая серьезная работа, которая должна делать фундаментальные выводы о механизмах, закономерностях и не уходить в детализацию и частные выводы по каждому превращению.

Автор отмечает, что приведенные замечания имеют лишь дискуссионный характер, и не снижают значимости полученных результатов и уровня диссертационного исследования.

8) Отзыв доктора химических наук (02.00.03 – органическая химия) **Шихалиева Хидмета Сафаровича**, профессора, заведующего кафедрой органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет», химический факультет (ФГБОУ ВО ВГУ). Отзыв положительный, по автореферату возникло несколько вопросов и замечаний, не влияющих на общую положительную оценку: 1. При направленном синтезе биологически активных молекул важным аспектом является введение в молекулу различных заместителей, что в свою очередь может существенно изменять биологическое действие, на что автор обращает внимание в автореферате. Введение электроноакцепторных заместителей, например, нитрогруппы, может усиливать биологическое действие. С чем связан выбор заместителей в ароматических фрагментах исходных оксокислот и их циклических эфирах? 2. Вызывает сомнение возможность миграции алкильных групп в соединениях 20 (Схема 1.5). 3. В автореферате имеется ряд опечаток и стилистических погрешностей.

9) Отзыв доктора химических наук (02.00.03 – органическая химия) **Доценко Виктора Викторовича**, заведующего кафедрой органической химии и технологий факультета химии и высоких технологий ФГБОУ ВО «Кубанский

государственный университет». Отзыв положительный, по автореферату возникло несколько замечаний и пожеланий: 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 тиолат-иона. 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 **27** 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?

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

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации по диссертации проводился из числа специалистов, компетентных в соответствующих отраслях науки, а именно в области органической химии, обосновывался их публикационной активностью в данных областях и способностью дать профессиональную оценку новизны и научно-практической значимости рассматриваемого диссертационного исследования.

Диссертационный совет отмечает, что в результате выполненных соискателем исследований:

Внесён существенный вклад в развитие химии двух- и трехъядерных гетероциклических систем, объединяющих в своем составе пирролидоновый цикл с изоструктурными и родственными азот-, кислород, серусодержащими гетероциклическими фрагментами имидазольным, пиримидиновым, diaзепиновым, дизоциновым, оксазольным, оксазиновым, тиазольным), в том числе бензоаннелированных;

разработано крупное научное достижение в области химии конденсированных би- и трициклических пирроло- и имидазосочлененных гетероциклических систем, включающих азот, кислород, серу в качестве гетероатомов, а также разработана каскадная методология конструирования биологически активных веществ, основанная на первоначальном синтезе пирроло- и имидазосодержащих систем с применением удобных соединений-платформ 4-оксоалкановых кислот, их внутренних эфиров, с N,N-, N,O- и N,S-алифатическими и ароматическими бинуклеофилами;

предложены методы региоселективной функционализации синтезированных пирроло- и имидазосочленённых систем посредством электрофильных реакций;

доказана перспективность применения универсальных, высоко региоселективных способов функционализации полученных гетероциклических систем, позволяющих увеличивать показатели, отражающие биодоступность, принцип которых основан на применении одно- и двухстадийных процессов, включающих электрофильные реакции.

Новых понятий и терминов не вводилось.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что **доказана** и обоснована эффективность методологии синтеза и функционализации пирролоаннелированных азот-, кислород-, серусодержащих полигетероциклических структур как перспективных биологически активных молекул, построенных на основе соединений-платформ, в результате которой были получены эффективные антимикробные агенты и стимулирующие рост растений соединения.

Применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплекс физико-химических методов анализа, включая элементного анализа, ряда хроматографических методов: тонкослойная хроматография (ТСХ), газо-жидкостная хроматография (ГЖХ), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), а также спектральных методов анализа: ядерного магнитного резонанса (ЯМР), инфракрасной (ИК) и электронной (УФ) спектроскопии, времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (МАЛДИ МС), рентгеноструктурного анализа (РСА) монокристаллов, а также теоретические (квантово-химическое моделирование) и численные (хемоинформатические, визуализация поверхностями Хиршфелда, молекулярный докинг) подходы;

изложены идеи взаимосвязи внутри- и межмолекулярных взаимодействий в кристаллах с химическим поведением соединений, основанные на закономерностях пространственного расположения реагирующих групп и строения продуктов реакции;

раскрыта взаимосвязь реакционной способности и конформационной емкости пергидропирролодиазабициклоалканонов и их бензоаннелированных аналогов, которая положена в основу методологии функционализации как по вторичной аминогруппе с образованием более аффинных, согласно результатам молекулярного докинга рецептор-лигандных комплексов, к ряду биомишеней производных, так и по активированному ароматическому кольцу;

изучена способность би- и трициклических скаффолдов к дальнейшей функционализации региоселективными одно- и двухстадийными трансформациями, что открывает путь к новым гибридным системам;

Проведена модернизация методов синтеза ряда гетероциклических соединений, содержащих пирролидоновый, имидазольный, пиримидиновый фрагменты, а также их трифторацетилованных производных с использованием реактора герметичных сосудов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены методы синтеза конденсированных гетероциклических систем, позволившие получить ряд представителей бензоаннелированных пирролоимидазолонов,

определены направления использования полученных соединений, обладающих практически полезными свойствами в области фармацевтической и медицинской химии, а также сельскохозяйственной отрасли;

создана система практических рекомендаций по синтезу пирроло- и имидазосодержащих систем, на основе которых получены представительные библиотеки арилазопроизводных различных классов, включающих пятичленные азотистые и кислородсодержащие гетероциклы, би- и трициклические платформы,

представлены сведения об особенностях синтеза, структуры, функционализации, антимикробных и ростостимулирующих свойствах полученных соединений.

Оценка достоверности результатов исследования **выявила:**

экспериментальные результаты получены с применением современных физико-химических методов исследования и с использованием комплекса современного оборудования;

теория построена на достоверных экспериментальных данных, полученных, в том числе, с использованием на всех этапах работы хемоинформатических и квантовохимических методов для прогнозирования

направления модификации и оценки полученных изменений молекул *in silico*, что согласуется с опубликованными по теме диссертации результатами;

идея базируется на анализе литературных сведений по созданию эффективных методологий синтеза, позволяющих последовательно усложнять структуру целевой молекулы, оставляя широкие возможности для дальнейшей функционализации посредством доступных одно- и двухстадийных реакций. Применение каскадных, тандемных процессов, в том числе, мультикомпонентных методов сборки гетероциклических платформ;

использовано сравнение авторских данных с накопленной в научной литературе информацией по исследованию синтеза, функционализации и свойств полиядерных азот-, кислород-, серусодержащих гетероциклических соединений;

установлено, что авторские методики, основанные на концепции использования каскадных процессов, находятся в русле современных тенденций химии азот- и кислородсодержащих гетероциклов и открывают путь к соединениям, перспективным для исследования возможности медицинского применения в качестве антимикробных агентов, а также в качестве средств обработки семян значимых, с сельскохозяйственной точки зрения, растительных культур;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, включая поисковые системы Scopus, Web of Science, Reaxys, Sci-Finder, Pubmed и eLIBRARY.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии в определении направления исследований, формулировке цели исследования и обосновании задач, планировании и проведении экспериментов по синтезу, обработке, интерпретации и обобщении результатов спектральных данных, РСА. Все работы по квантовохимическому моделированию, конформационному анализу, молекулярному докингу проведены либо лично автором, либо при его непосредственном участии. Все выводы работы основаны на результатах, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Отдельные части работы выполнялись при

поддержке грантов РФФИ (10-03-00640-А, 13-03-00318-А, 16-03-00530) и РФФИ (15-13-10007, 19-73-00218, 22-23-00171, продолжение исследований поддержаны грантом 24-23-00482).

В ходе защиты диссертации членами диссертационного совета критические замечания высказаны не были, соискателю были заданы следующие вопросы уточняющего характера относительно техники эксперимента реакций в реакторе при повышенном давлении, характере и скорости нагрева, изменения при этом температуры и давления в системе, а также при действии катализатора Фриделя-Крафтса в реакциях алкилирования и растворимости аминокислот в среде, содержащей основание в качестве катализатора; о направлениях исследования биологической активности и месте гидразонов среди биологически активных молекул, о критериях выбора исследованных систем для испытаний определенного вида биологической активности (ростостимулирующей, антимикробной), о показателях, использованных в качестве количественных величин для оценки ростостимулирующей активности; о подробностях квантовохимической оценки энергии водородной связи между димерами в кристалле 4-фенил-4-оксобутановой кислоты, конформационного анализа, характере поведения системы в случае учета растворителя при расчетах, характере промежуточных энантиомерных соединений, определяющих направление образования изомерных гидразонов, уточняющие вопросы относительно метода молекулярного докинга (критерии выбора мишени, молекулы сравнения) и способа расчета липофильности; относительно набора физико-химических методов, использованных в ходе работы, а также краткой формулировки основной идеи и концепции работы.

Соискатель Гринёв В.С. аргументированно ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы.

На заседании 15 октября 2024 г. диссертационный совет постановил: за разработку крупного научного достижения в области химии конденсированных би- и трициклических пирроло- и имидазосочлененных гетероциклических

систем, включающих азот, кислород, серу в качестве гетероатомов, **присудить Гринёву Вячеславу Сергеевичу ученую степень доктора химических наук.**

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве **15** человек, из них **5** докторов наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия (химические науки), участвующих в заседании, из **19** человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту **0** чел., проголосовали за - **15**, против - **0**, недействительных бюллетеней - **0**.

Председатель

диссертационного совета

Ученый секретарь

диссертационного совета



Федоров Алексей Юрьевич

Замышляева Ольга Георгиевна

15 октября 2024 г.