

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе  
Учреждения образования  
«Белорусский государственный  
технологический университет»,  
доцент

  
В.Л. Флейшер  
« 19 » \_\_\_\_\_ 2025 г.

## ОТЗЫВ

оппонирующей организации Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет» на диссертацию **Синютич Юлии Вячеславовны** «Синтез амидов арилкарбоновых кислот и кислот природного происхождения (янтарной, коричной, левопимаровой) на основе производных 2-ариламинопиримидина», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационная работа Синютич Юлии Вячеславовны «Синтез амидов арилкарбоновых кислот и кислот природного происхождения (янтарной, коричной, левопимаровой) на основе производных 2-ариламинопиримидина» и отзыв оппонированной организации — УО «Белорусский государственный технологический университет» – рассмотрены и обсуждены на объединенном научном семинаре кафедры органической химии и кафедры биотехнологии УО «Белорусский государственный технологический университет» (протокол № 7 от «18» марта 2025 года) согласно приказу ректора УО «Белорусский государственный технологический университет» (№ 211-01-09/311 от « 03» марта 2025 года).

На семинаре присутствовали 19 человек, в том числе 1 доктор химических наук, 8 кандидатов химических наук. По представленной работе было задано 11 вопросов. Вопросы задавали: зав. кафедрой органической химии, доцент Михалёнок С.Г., к.б.н., доцент Игнатовец О.С., к.х.н., доцент Каток Я.М., зав. кафедрой биотехнологии, к.х.н., доцент В.Н. Леонтьев. В голосовании приняли участие 9 человек.

В результате обсуждения доклада, сделанного Синютич Ю.В. по представленной диссертационной работе «Синтез амидов арилкарбоновых кислот и кислот природного происхождения (янтарной, коричной, левопимаровой) на основе производных 2-ариламинопиримидина», сделаны следующие выводы

### Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки

Объектом и предметом исследований диссертационной работы Синютич Ю.В. являются разработка методов синтеза новых амидов 2-ариламинопиримидинового ряда, содержащих фармакофорные циклические фрагменты, фрагменты природных биоактивных кислот (коричной, янтарной, левопимаровой) и функциональные группы в различных положениях молекулы. Такие соединения являются аналогами

|                                             |    |       |
|---------------------------------------------|----|-------|
| Институт биоорганической химии НАН Беларуси |    |       |
| 02                                          | 04 | 20 25 |
| № 373                                       |    |       |

противоопухолевых лекарственных препаратов и являются потенциальными ингибиторами опухолевых процессов.

Эксперименты, проводимые соискателем, выполнены на высоком уровне, с использованием современного оборудования и различных подходов к органическому синтезу. Для доказательства строения полученных соединений автор квалифицировано и умело использовал физико-химические методы исследований (ИК-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрию и др.). Трактовка обнаруженных закономерностей протекания реакций проводилась в соответствии с общепринятыми представлениями о механизмах органических реакций и данными современных научных публикаций.

На основании анализа содержания диссертационной работы, автореферата, опубликованных результатов, направлений научных тематик и программ, в рамках которых соискателем выполнялись научные исследования, установлено, что работа Синютич Ю.В. полностью соответствует отрасли «химические науки» и паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия (раздел III: 1. Установление структуры, изучение строения и свойств органических соединений с использованием химических, физико-химических и физических методов исследования и теоретических расчетов; 2. Изучение реакционной способности и механизмов реакций органических соединений; 4. Новые реакции органических соединений и методы их исследования, стереохимические закономерности протекания реакций; 5. Препаративная органическая химия, методы органического синтеза, его теория и практика, рациональные и практические подходы к получению органических соединений различных классов, комбинаторная химия), утверждённым приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 02 ноября.2015, № 258.

#### **Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости**

Научный вклад соискателя заключается в решении актуальной научно-технической задачи, посвященной разработке методов получения и синтезу новых амидов 2-пиримидилсодержащих арилкарбоновых кислот и кислот природного происхождения (янтарной, коричной, левопимаровой) в качестве потенциальных низкомолекулярных ингибиторов ферментов опухолевых процессов. Новые синтезированные амиды на основе производных 2-ариламинопиримидина могут обладать уникальными свойствами и могут быть использованы в последующей разработке химиотерапевтических агентов. Разработка новых синтетических методов имеет большое значение в органическом синтезе, поскольку обнаруженные подходы открывают возможности к получению новых низкомолекулярных эффективных средств лечения онкологических заболеваний, что, несомненно, является важной задачей тонкого органического синтеза.

Экспериментальные подходы базируются на тщательном анализе имеющихся литературных сведений для родственных соединений. Очевидно, что диссертационная работа Синютич Ю.В. позволила решить актуальную научно-техническую задачу и внесла существенный вклад в развитие химии биологически активных веществ.

При выполнении диссертационной работы Синютич Ю.В. продемонстрировала хорошее знание литературы и теоретических аспектов химии, о чем

свидетельствует литературный обзор, включающей 143 библиографических ссылок. Научный вклад соискателя заключается в разработке новых методов синтеза амидов 2-пиримидилсодержащих арилкарбоновых кислот и кислот природного происхождения, в том числе с применением селективных никель- и церийсодержащих нанокатализаторов.

Проведенные исследования соответствуют приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 гг. (Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 12 марта 2015 г. № 190, п. 2 «Химический синтез и продукты») и приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 гг. (Указ Президента Республики Беларусь от 7 мая 2020 г. № 156, п. 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства», подпункты «тонкий химический синтез», «фармацевтические субстанции, диагностические препараты и системы, лекарственные средства и иммуномодуляторы»). Тематика диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 гг. (Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 12 марта 2015 г. № 190, п. 2 «Химический синтез и продукты») и приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 гг. (Указ Президента Республики Беларусь от 7 мая 2020 г. № 156, п. 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства», подпункты «тонкий химический синтез», «фармацевтические субстанции, диагностические препараты и системы, лекарственные средства и иммуномодуляторы»).

Диссертационная работа является частью плановых исследований лаборатории органических композиционных материалов Института химии новых материалов НАН Беларуси

**Конкретные научные результаты (с указанием их новизны и практической значимости), за которые соискателю может быть присуждена  
искомая ученая степень**

Полученные результаты обладают научной ценностью и новизной как в плане разработки, изучении реакций селективного синтеза и превращений гидроксциклопропанов, так и в исследовании физико-химических свойств синтезированных соединений и применении полученных результатов в синтезе биологически активных веществ.

Соискателю Синютин Ю.В. может быть присуждена ученая степень кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия за новые научно обоснованные экспериментальные и теоретические результаты:

- разработку усовершенствованного трёхстадийного метода синтеза замещённых 2-аминопиримидинариламинов, включающий модифицированную методику получения арилзамещённых гуанидинов и модифицированную методику конденсации арилгуанидинов с 3-диметиламино-1-(пиридин-3-ил)-2-пропен-1-оном;

- синтез замещённых амидов арилкарбоновых кислот, потенциальных мультикиназных ингибиторов, которые содержат фармакофорные фрагменты

пиримидина, морфолина, хинальдина, фенилендиамин с различными заместителями;

- разработку новых методов синтеза 2-аминопиримидинариламинов и аминометилзамещённых арилкарбоновых кислот с применением селективных никель- и церийсодержащих нанокатализаторов, в том числе многоразовых;

- получение новых амидов 2-пиримидилсодержащих арилкарбоновых кислот и кислот природного происхождения (янтарной, коричной, левопимаровой);

- двухстадийный синтез несимметрично замещённых амидов янтарной кислоты и модификация амидов малеопимаровой кислоты.

### **Практическая значимость работы**

Разработанные в данном исследовании эффективные методов получения новых амидов 2-пиримидилсодержащих арилкарбоновых кислот и кислот природного происхождения (янтарной, коричной, левопимаровой) могут быть использованы в последующей разработке химиотерапевтических агентов, являющихся потенциальными низкомолекулярными ингибиторами ферментов опухолевых процессов.

Для практического использования в медицинской практике представляет интерес разработка новых методов синтеза 2-аминопиримидинариламинов и аминометилзамещённых арилкарбоновых кислот с применением селективных никель- и церийсодержащих нанокатализаторов, в том числе многоразовых, которая может найти применение в синтезе потенциально биологически активных веществ.

Синтезированные замещённые амиды арилкарбоновых кислот, содержащие фармакофорные фрагменты пиримидина, морфолина, хинальдина, фенилендиамин с различными заместителями, могут быть использованы в качестве потенциальных мультикиназных ингибиторов, а также для поиска новых химиотерапевтических агентов и препаратов.

Предложенные методы синтеза амидов и их ключевых интермедиатов – (2-аминопиримидин)ариламинов и аминометилзамещённых фенилкарбоновых кислот, в том числе методы с применением новых предложенных в работе селективных никель- и церийсодержащих нанокатализаторов, являются универсальными и могут быть использованы для получения аналогичных соединений, в практике тонкого органического синтеза.

### **Рекомендации по использованию результатов диссертации**

Полученные соискателем данные могут найти применение в научных учреждениях, занимающихся синтезом и исследованиями биологически активных или лекарственных соединений, в частности, в Институте биоорганической химии НАН Беларуси, Институте микробиологии НАН Беларуси, Институте физико-органической химии НАН Беларуси, Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН и др.

## Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Достоверность представленных в диссертации результатов и обоснованность сформулированных выводов и рекомендаций не вызывают сомнений и подтверждаются использованными в работе методическими подходами и экспериментальными приемами. Научно-методический уровень работы отвечает требованиям современной науки. Анализ диссертации, совокупность научных и практических результатов работы, обоснованность сделанных в ней выводов подтверждают высокую научную квалификацию автора, которая соответствует ученой степени кандидата химических наук. Автореферат и опубликованные работы в полной мере отражают содержание диссертационной работы. Уровень научной подготовки Синютин Ю.В. соответствует квалификации кандидата химических наук и заявленной специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационная работа Синютин Ю.В. изложена на 125 стр., содержит 11 рисунков на 5 стр., 10 таблиц на 11 стр., 61 схему на 19 стр. и 1 приложение на 2 стр., оформлена в полном соответствии с требованиями ВАК. Список использованных источников состоит из библиографического списка (143 наименования) и списка публикаций соискателя (21 наименование). Основные результаты диссертации опубликованы в 11 статьях в рецензируемых научных журналах общим объемом 6,7 авторских листа, 3 статьях в сборниках материалов научных конференций и тезисах 7 докладов конференций. Публикации в полной мере отражают содержание диссертационной работы, положения, выносимые на защиту и сделанные выводы.

### Замечания

По содержанию и изложению работы имеется ряд замечаний.

1. По нашему мнению более целесообразным было бы следующее название диссертационной работы – «Синтез амидов 2-пиримидилсодержащих арилкарбоновых кислот и кислот природного происхождения (янтарной, коричной, левопимаровой).

2. Следует минимизировать использование сложноподчиненных предложений, смысловое значение которых воспринимается с трудом. Например, стр. 46 – «Это обусловило целесообразность комбинирования в процессе моделирования структурных фармакоформных фрагментов реальных (известных соединений) – ингибиторов различных стадий образования и роста опухоли – в одной химерной структуре потенциального противоопухолевого соединения [3-а]». .

3. По нашему мнению структурная формула соединения **86**, приведенная на схеме 2.20 (стр. 78) является не бесспорной, т.к. известно, что взаимодействие фталевого ангидрида с гидразином приводит, как правило, к преимущественному образованию соответствующего фталазиндиона-1,4 (реакция Инга-Манске). По этой причине, при рассмотрении механизма реакции малеопимаровой кислоты **83**, содержащей ангидридный фрагмент, с гидразином также следовало бы рассмотреть высокую вероятность образования соответствующего замещенного 4,5-дигидропиридазин-3,6-диона, а не N-амино-2,5-пирролидиндиона **86**.

4. В тексте имеются отдельные неточности, опечатки. Не всегда соблюдается единая форма оформления списка использованных источников (стр. 120).

Указанные замечания не касаются сущности работы, носят характер рекомендаций и не меняют общую положительную оценку диссертационной работы, которая является завершённым исследованием, выполненным в актуальной области на высоком научном уровне. По объёму выполненных исследований, достоверности, научной и практической значимости полученных результатов, обоснованности выводов работа и квалификация ее автора – Синютитч Ю.В. соответствует ученой степени кандидата химических наук

### **Заключение оппонировающей организации**

Выше изложенное даёт основание считать, что диссертационная работа Синютитч Юлии Вячеславовны «Синтез амидов арилкарбоновых кислот и кислот природного происхождения (янтарной, коричневой, левопимаровой) на основе производных 2-ариламинопиримидина» по выбору научного направления, актуальности решаемых проблем, научной новизне и практической значимости результатов соответствует всем требованиям пп. 20 и 21 «Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий в Республике Беларусь», утверждённого Указом Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 г. № 190, так как содержит результаты, **включающие:**

- разработку усовершенствованного трёхстадийного синтеза замещённых 2-аминопиримидинариламинов, включающего методику получения арилзамещённых гуанидинов и модифицированную методику конденсации арилгуанидинов с 3-диметиламино-1-(пиридин-3-ил)-2-пропен-1-оном;

- разработку новых методов синтеза 2-аминопиримидинариламинов и аминометилзамещённых арилкарбоновых кислот с применением селективных никель- и церийсодержащих нанокатализаторов, в том числе многоцветных;

- синтез замещённых амидов арилкарбоновых кислот, потенциальных мультикиназных ингибиторов, которые содержат фармакофорные фрагменты пиримидина, морфолина, хинальдина, фенилендиамина, метильные и аминогруппы;

- получение ряда новых амидов 2-аминопиримидинового ряда природных кислот: янтарной, коричневой и левопимаровой;

- двухстадийный синтез несимметрично замещённых амидов янтарной кислоты и модификацию амидов малеопимаровой кислоты,

**что, в совокупности,** позволило разработать методы синтеза амидов 2-пиримидилсодержащих арилкарбоновых кислот и кислот природного происхождения (янтарной, коричневой, левопимаровой и их ключевых интермедиатов – (2-аминопиримидин)ариламинов и аминометилзамещённых фенилкарбоновых кислот, включая методы с применением новых предложенных в работе селективных никель- и церийсодержащих нанокатализаторов. Данные катализаторы являются универсальными и могут быть использованы в практике тонкого органического синтеза для получения аналогичных соединений. Полученные в процессе выполнения диссертационной работы амиды, после исследований антикиназной активности, могут быть использованы в разработке новых химиотерапевтических препаратов.

В целом объём и достоверность выполненных исследований, логика изложения материала диссертации, обоснованность сделанных выводов и уровень публикаций соискателя свидетельствуют о том, что Синютитч Ю.В. является

квалифицированным специалистом в области синтеза органических соединений. Полученные результаты, их научная и практическая значимость позволяют считать, что диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК Беларуси к кандидатским диссертациям, а ее автор Синютич Юлия Вячеславовна заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Результаты голосования: «за» – 9, «против» – 0 «воздержались» – 0.

При обсуждении диссертации выступили: эксперт – д.х.н. Безбородов В.С., зав. кафедрой органической химии, к.х.н. Михалёнок С.Г.

Отзыв обсужден и утвержден на научном семинаре Учреждения образования «Белорусский государственный технологический университет» «18» марта 2025 г.

Председатель заседания,  
заведующий кафедрой органической химии,  
кандидат химических наук, доцент .

С.Г. Михалёнок

Эксперт  
профессор кафедры органической химии,  
доктор химических наук, профессор

В.С. Безбородов

Секретарь научного семинара,  
доцент кафедры органической химии,  
кандидат химических наук

С.В. Нестерова