

Протокол № 275
заседания диссертационного совета 24.2.288.07
от 02 августа 2023 г.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 24 человек.
Присутствовали на заседании 17 человек.

Председатель: д. хим. наук, профессор Семенов В.Н.

Присутствовали:

1. Семенов Виктор Николаевич д.х.н., 1.4.15
2. Шихалиев Хидмет Сафарович д.х.н., 1.4.3
3. Столповская Надежда Владимировна к.х.н., 1.4.3
4. Бутырская Елена Васильевна д.х.н., 1.4.2
5. Завражнов Александр Юрьевич д.х.н., 1.4.15
6. Зяблов Александр Николаевич д.х.н., 1.4.2
7. Кострюков Виктор Федорович д.х.н., 1.4.15
8. Козадеров Олег Александрович д.х.н., 1.4.3
9. Крысин Михаил Юрьевич д.х.н., 1.4.3
10. Паршина Анна Валерьевна д.х.н., 1.4.2
11. Потапов Андрей Юрьевич д.х.н., 1.4.3
12. Рудаков Олег Борисович д.х.н., 1.4.2
13. Селеменев Владимир Федорович д.х.н., 1.4.2
14. Семенова Галина Владимировна д.х.н., 1.4.15
15. Томина Елена Викторовна д.х.н., 1.4.15
16. Шапошник Владимир Алексеевич д.х.н., 1.4.2
17. Шестаков Александр Станиславович д.х.н., 1.4.3

Слушали: Председателя заседания:

Совет принял заявление аспиранта кафедры органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ До Ван Куи. Диссертация «Синтез и биологическая активность новых гибридных 1,3,5-триазинов на основе замещенных бигуанидинов и амидинотиомочевины», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, выполнена на кафедре органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет».

К заявлению приложены: заключение Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» (протокол № 1003-05 от «26» мая 2023 г.) о рекомендации диссертации До Ван Куи к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия; копии дипломов об окончании магистратуры

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» по направлению подготовки 04.04.01 – Химия; справка о сдаче кандидатских экзаменов, выданная в 2023 году Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Воронежский государственный университет»; диссертация; рукопись автореферата; а также другие документы в соответствии с требованиями Положения о порядке присуждения ученых степеней № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции) и Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Экспертная комиссия в составе членов совета:

1. Шестаков А.С., д.х.н., доц. (председатель);
2. Потапов А.Ю., д.х.н.; доц.;
3. Егорова А.Ю., д.х.н, проф.

- предварительно рассмотрела диссертацию До Ван Куи «Синтез и биологическая активность новых гибридных 1,3,5-триазинов на основе замещенных бигуанидинов и амидинотиомочевины» и представила следующее заключение:

Работа выполнена на кафедре органической химии химического факультета Воронежского государственного университета и является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии Воронежского государственного университета.

Диссертационная работа До Ван Куи посвящена решению актуальной научной задачи в области органической химии – разработке доступных методов синтеза и модификации новых гибридных 1,3,5-триазинов, линейно связанных или конденсированных с дополнительными фармакофорными гетероциклическими фрагментами, представляющих интерес в качестве биологически активных соединений с широким спектром действия. В работе обсуждаются возможные направления и методы структурной диверсификации изучаемых соискателем 1,3,5-триазинов, содержащих реакционноспособные amino- и/или меркаптогруппы с целью решения общей стратегической задачи. Кроме этого, часть исследований посвящена детальному изучению методологии введения в структуру изучаемых соединений необходимых реакционных групп, маршрутов протекания изучаемых химических реакций в различных условиях. Для многих из изученных превращений проведен мониторинг протекания реакций и установлено влияние ряда параметров на условия данных процессов. На основании этих закономерностей предложены наиболее вероятные маршруты этих превращений. Особо следует отметить, что соискателем проведен достаточно трудоемкий анализ данных, полученных с помощью современных физико-химических методов, что позволило однозначно доказать структуру полученных соединений.

Наиболее существенные результаты, представленные в диссертационной работе:

Разработаны эффективные подходы к получению 1,3,5-триазинов на основе полинуклеофильных субстратов – амидинотиомочевины и N,N-дизамещенных бигуанидинов, содержащих фармакофорные фрагменты (пиперидина, морфолина, индолина, тетрагидрохинолина), проведена оптимизация условий синтеза данных соединений.

Изучены препаративные и структурные особенности реакции S-алкилирования и N-ацилирования различных 4-амино-1,3,5-триазин-2-тиолов. Установлено, что во взаимодействии с алкилирующими реагентами участвует только атом серы, аминогруппа в изученных условиях в реакциях не участвует. Ацилирующие реагенты атакуют аминогруппу с образованием соответствующих амидов триазинового ряда. С помощью спектральных данных и данных ВЭЖХ МС анализа доказано строение полученных продуктов. Использование гетероциклических алкилирующих соединений является удобной и простой методологией, позволяющей получать гибридные 1,3,5-триазины. Для полученных N-ацил- и S-алкилпроизводных проведен первичных скрининг *in silico* и *in vitro* биологической активности.

С помощью методов квантовой химии изучены различные таутомерные формы дигидропроизводных 1,3,5-триазинового ряда, предложены наиболее вероятные структуры, в которых эндоциклическая аминогруппа находится в положении, соседнем с бензольным кольцом. Эти расчеты позволяют предположить дальнейшую атаку электрофильных реагентов. Правильность сделанных расчетов и выводов подтверждена экспериментально.

Подробно исследована четырехкомпонентная конденсация 1,3-N,N-бинуклеофилов с аминами и формальдегидом, приводящая к замыканию 1,3,5-триазинового цикла. Показано что данная стратегия может быть использована для получения гибридных триазинов из гуанидинов гетероциклического ряда, полученных на основе амидинотиомочевины, в то время как пиримидин-2-илтиомочевины, полученные также из амидинотиомочевины, ввести в эту реакцию не удалось.

С применением комплекса данных ЯМР-спектроскопии доказана структура пиримидин-2-илтиомочевин, полученных в результате взаимодействия амидинотиомочевины с ацетоуксусным эфиром или диэтил этоксиметиленмалонатом, и арилальдегидов. Установлено, что изменение последовательности стадий приводит к образованию такого же продукта.

На основании данных рентгеноструктурного анализа и комплекса спектральных данных доказана структура продукта, образующегося в результате четырехкомпонентного взаимодействия амидинотиомочевины, арилальдегидов и β -кетоефиров или ацетилацетона. Установлена диастереоселективность процесса, протекающего с образованием одной пары энантиомеров 8-метил-4,6-диарил-2-тиоксо-3,4,6,9-тетрагидро-2H-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазинов. Эти же продукты получены при введении в

реакцию вместо амидинотиомочевины соответствующих 4-амино-6-арил-1,3,5-триазин-2-тиолов.

Установлено антибактериальное действие различных гибридных 1,3,5-триазинов в отношении штаммов *S. aureus* и *E. coli* сопоставимое с действием внедренных в практику антибиотиков.

Впервые выявлена антикоагулянтная активность в ряду гибридных производных, содержащих помимо 1,3,5-триазинового цикла, гидрохинолиновый фрагмент. Эти соединения получены на основе реакции алкилирования 1,3,5-триазинтиолов соответствующими N-хлорацетилпроизводными гидрохинолинов. Найдены селективные ингибиторы фактора свертывания крови Ха, не ингибирующие тромбин и фактор XIa.

Исследования выполнены на высоком научном уровне. Достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений и выводов диссертационной работы обеспечены детальностью исследования, анализом экспериментальных данных, применением современных физико-химических методов установления структуры органических соединений: ИК-спектроскопии, ЯМР-спектроскопии, в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов, элементного анализа, масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа.

По результатам диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 4 статьи в рекомендованных ВАК РФ рецензируемых научных изданиях. Полнота изложения материалов диссертации в публикациях автора составляет 85%. Личный вклад автора в работы, выполненные в соавторстве, составляет 80%.

Основные результаты работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях: Весенняя школа-конференция ХимРар по медицинской химии: (МедХимРар-21) (г. Химки, 2021 г.); 5-ая Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (г. Уфа, 2021 г.); 8-ая Международная научно-методическая конференция «Фармообразование-2022»: «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств» (г. Воронеж, 2022 г.); VII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Химические проблемы современности» (г. Донецк, 2023 г.).

Проверка текста программой «Антиплагиат» показала высокий уровень оригинальности текста, выявленные совпадения не являются плагиатом. В работе нет заимствования материала без ссылки на первоисточник.

Текст диссертации, представленной в диссертационный совет идентичен тексту диссертации, размещенной на сайте организации. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения о работах, опубликованных соискателем ученой степени.

Тема и содержание диссертации соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия. Работа До Ван Куи соответствует всем требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, входит в компетенцию совета 24.2.288.07 и может быть представлена к защите по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Результаты работы могут быть рекомендованы для использования в Воронежском государственном университете, Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Воронежском государственном техническом университете, Липецком государственном техническом университете, Санкт-Петербургском государственном университете, Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, Саратовском национальном исследовательском государственном университете имени Н.Г. Чернышевского, Ярославском государственном техническом университете, Астраханском государственном университете, а также других научных и учебных организациях, работающих в области органической химии.

Ученый секретарь: Все документы, представленные в совет соискателем, соответствуют требованиям Высшей аттестационной комиссии.

В качестве официальных оппонентов рекомендуются:

1) Карцев Виктор Георгиевич – доктор химических наук, академик РАН, ЗАО «Ай-Би-Скрин», заместитель директора по науке.

2) Филимонов Сергей Иванович – доктор химических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный технический университет», кафедра общей и физической химии, профессор.

В качестве ведущей организации рекомендуется: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург.

Оппоненты и ведущая организация выразили свое предварительное согласие.

Председатель: Таким образом, необходимо принять к защите диссертацию До Ван Куи «Синтез и биологическая активность новых гибридных 1,3,5-триазинов на основе замещенных бигуанидинов и амидинотиомочевины», утвердить официальных оппонентов и ведущую организацию, назначить дату защиты диссертации, а также решить вопрос о разрешении размножения автореферата и утвердить список адресатов его рассылки.

Прошу проголосовать.

Постановили:

1. Принять к защите диссертацию До Ван Куи «Синтез и биологическая активность новых гибридных 1,3,5-триазинов на основе замещенных бигуанидинов и амидинотиомочевины».

2. Утвердить официальными оппонентами:

1) Карцева Виктора Георгиевича – доктора химических наук, академика РАН, ЗАО «Ай-Би-Скрин», заместителя директора по науке.

2) Филимонова Сергея Ивановича – доктора химических наук, доцента, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный технический университет», кафедра общей и физической химии, профессора.

3. Утвердить в качестве ведущей организации Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург.

4. Назначить дату защиты на 11 октября 2023 г.

5. Разрешить опубликование автореферата на правах рукописи и утвердить список его рассылки.

Результаты голосования: «за» - 17, «против» - нет, «воздержался» - нет.

Председатель совета

Семенов Виктор Николаевич

Ученый секретарь совета

Столповская Надежда Владимировна

02 августа 2023 г.

