

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский
государственный университет»

С. В. Микушев

20 сентября 2023 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» на диссертацию До Ван Куи «Синтез и биологическая активность новых гибридных 1,3,5-триазинов на основе замещенных бигуанидинов и амидинотиомочевины», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Гетероциклические соединения являются важным классом веществ для поиска новых биологически активных веществ и разработки новых лекарственных средств. Наличие азотсодержащего гетероциклического фрагмента в структуре многих биологически активных веществ стимулирует развитие новых стратегий их синтеза. 1,3,5-Триазиновый цикл является важным структурным блоком во многих биологически активных соединениях с различными видами активности. Лекарственные препараты на его основе внедрены в практику, например, алмитрин – стимулятор дыхания, альтретамин – противоопухолевое средство.

Диссертационная работа До Ван Куи посвящена синтезу производных 1,3,5-триазина на основе реакций бигуанидинов и амидинотиомочевины с различными электрофильными реагентами. Работа построена классическим образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения (выводов по результатам работы) и списка литературы. Объем работы составляет 155 страниц; список литературы включает 161 ссылку.

Во введении автором определяется цель и задачи исследования, актуальность проводимых исследований, их новизна и достоверность. Целью данной работы является направленный синтез новых гибридных линейно связанных и

конденсированных производных 1,3,5-триазина на основе замещенных бигуанидинов и амидинотиомочевины, изучение свойств, строения, механизмов образования и биологического действия синтезированных соединений.

В литературном обзоре подробно рассмотрены известные методы синтеза 1,3,5-триазинов из производных гуанидина, бигуанидина, амидинотиомочевины, а также способы получения конденсированных гетероциклических систем, содержащих 1,3,5-триазиновый цикл. Из литературного обзора становится ясно, что методы синтеза 1,3,5-триазинов изучены достаточно широко. Четко написанный литературный обзор позволяет понять и оценить актуальность, новизну и значимость работы До Ван Куи.

К наиболее значимым результатам работы следует отнести установленные закономерности взаимодействия альдегидов с *N,N*-дизамещенными бигуанидинами, в которых концевой атом азота включен в гетероциклический цикл пиперидина, морфолина, индолина или тетрагидрохинолина. Так, с бензальдегидом происходит образование дигидро-1,3,5-триазинов, в то время как с замещенными ароматическими альдегидами протекает дальнейшая ароматизация с образованием 1,3,5-триазинов. Также перспективны обнаруженные новые реакции *N,N*-дизамещенных бигуанидинов с диметилацеталем *N,N*-диметилформамида и сероуглеродом, что дает 1,3,5-триазины со свободными NH₂ и SH группами, важными для дальнейших модификаций.

Большой теоретический и практический интерес представляют каскадные процессы с участием амидинотиомочевины с различными электрофилами, что дает разнообразные производные 1,3,5-триазина.

Также было показано, что взаимодействие 4-оксопиримидин-2-илтиомочевин с ароматическими альдегидами, и реакции 4-амино-6-арил-5,6-дигидро-1,3,5-триазин-2(1*H*)-тионов с ацетоуксусным или этоксиметиленмалоновым эфиром, приводят к образованию одинаковых пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазинов.

Для построения 1,3,5-триазинов, конденсированных с другими гетероциклическими фрагментами, автором успешно были использованы две стратегии: взаимодействие производных 1,3,5-триазина с бисэлектрофильными реагентами, а также замыкание 1,3,5-триазинового цикла в субстратах, содержащих структурный фрагмент N-C-N-C-N.

Интересен разработанный метод синтеза 8-метил-4,6-диарил-2-тиоксо-3,4,6,9-тетрагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазинов при помощи реакции Биджинелли.

Таким образом, все обозначенные реакции позволили получить библиотеку производных триазина, состоящую из гибридных 1,3,5-триазинов, линейно связанных с другим гетероциклом, а также из конденсированных полигетероциклических систем, содержащих 1,3,5-триазиновый цикл. Для большинства соединений был изучен спектр биологической активности. Было показано, что триазин **XXIIa** обладает выраженной ингибирующей активностью по отношению к фактору свертывания крови Ха. Кроме этого производные триазинов обладают антимикробной активностью по отношению к культурам *E. coli* и *S. aureus*.

Таким образом, диссертационная работа До Ван Куи является актуальным и новым исследованием, обладающим фундаментальной и практической значимостью.

Работа производит общее положительное впечатление, однако имеется и ряд замечаний. Бросается в глаза некачественное оформление спектров ЯМР, описанию и обсуждению которых в работе уделено существенное внимание: низкое разрешение рисунков, не на всех рисунках присутствуют структуры, отсутствие (за редким исключением) подписей по отнесению сигналов, которые обсуждаются в тексте. Из прочих замечаний хотелось бы выделить следующие.

Замечания

1. Схемы в диссертации не пронумерованы, что затрудняет ее прочтение.
2. В названиях соединений буквенный локант «*N*» и буквенный локант, указывающий на сторону сочленения в конденсированных гетероциклах, а также префикс «*H*» для обозначения положения насыщенности гетероцикла должны быть выделены курсивом.
3. Стр. 34, схема с образованием пиримидотриазина **56**: структура пиримидотриазина приведена неверно; в интермедиате, образующемся, по-видимому, в результате электроциклического раскрытия пиримидинового цикла, присутствует лишний атом С и стрелкой показана нуклеофильная атака кетена (который назван карбеноном) не тем атомом N. Кроме этого, описанный процесс корректнее называть

не «перегруппировкой», а раскрытием пиримидинового цикла с последующей рециклизацией.

4. В тексте часто используется некорректное выражение: «Структура соединений доказана методом ВЭЖХ-МС-анализа».

5. При изображении структурной формулы *транс*-диастереомера **XXVI** (стр. 104) достаточно использовать «шпалы», или любым другим принятым способом обозначать образование *транс*-диастереомера. Приводить структуры обоих энантиомеров излишне. В названии соединений **XXVI** по IUPAC в разделе «Экспериментальная часть» необходимо обозначать стереохимию соединений при помощи стереодескрипторов.

6. При выборе между двумя возможными механизмами реакции Биджинелли автор утверждает, что на выход конечных продуктов влияет «количество стадий в реакции.» (стр. 111) Такое утверждение некорректно, так как речь идет не о синтетических стадиях, а о предполагаемых стадиях предполагаемого механизма реакции.

После прочтения диссертации имеется ряд вопросов:

1) Учитывалась ли среда при проведении расчётов для оптимизации геометрии таутомерных форм триазина **IIb** (Стр. 52)? Будет ли растворитель оказывать влияние на таутомерное равновесие и преобладающую форму? В чем смысл приведенного рисунка с визуализацией НСМО для таутомерной формы С триазина **IIb** (Стр. 54), когда речь идет о ВЗМО орбитали триазина?

2) Как автор может объяснить утверждение «В зависимости от таутомерной формы исходного соединения возможно образование изомерных продуктов» (Стр. 52). Таутомерные процессы являются равновесными и быстрыми, то есть имеют низкие активационные барьеры. Каким образом они могут оказывать влияние на направление изучаемых реакций? Схожее утверждение про таутомерные формы встречается и на стр. 93.

3) Почему замена бензальдегида на замещенные бензальдегиды в реакции с бигуанидинами **I** при сохранении условий реакции приводит уже к окисленным триазинам **III**, а не к дигидротриазинам **II** (как в случае с бензальдегидом)? Чем обусловлен выбор альдегида, как одноатомного электрофила?

4) Может ли автор точнее прокомментировать данные масс-спектрометрического анализа вещества **Xh**, а именно путь фрагментации молекулярного иона ($m/z = 361.1081$, вычисленная масса не указана)? Схема в диссертации отсутствует. В тексте диссертации указано лишь следующее: «На основе масс-спектра можно определить основные направления фрагментации молекулы, которая начинается с разрушения триазинового цикла и образования двух ион-радикалов с $Mz=241$ и $Mz=121$. Далее, вероятно, протекает отщепление метильного радикала от сложноэфирного фрагмента» (Стр. 70).

5) Спектр ЯМР ^1H соединения **XXIIIb** на рис. 2.31 (стр. 88) нечитаемый, разобрать на нем как «сигналы аминогруппы видны в виде двух уширенных синглетов в области 6.48-6.64 м.д.» не представляется возможным. Тем не менее, как автор может прокомментировать столь сильное изменение вида сигнала группы NH_2 соединений **XXIII** по сравнению с исходными веществами **V** (уш. с. ~ 4.2 м.д. вместе с SH группой, рис. 2.17, таблица 2.8) и **SMe** производными **XIX** (уш. с. ~ 6.7 м.д., таблица 2.22)?

6) При обсуждении реакции Биджинелли указано, что в результате реакции получались как целевые пиримидотриазины **XXVI**, так и дигидротриазины **VII**, при этом количество дигидротриазинов **VII** (предполагаемые интермедиаты пути 2) увеличивалось при использовании кислот Льюиса (стр. 111). Какое соотношение пиримидотриазинов **XXVI** / дигидротриазинов **VII** получалось при различных условиях? Как разделяли эти продукты? Для того, чтобы исключить возможность пути 2, пробовали ли перевести триазины **VII** в продукты **XXVI** при использовании кислот Льюиса в отсутствие спирта и воды?

7) Почему в биологических исследованиях использовались массо-объемные концентрации, а не молярные концентрации? При использовании массо-объемных концентраций количество вещества для разных объектов в средах оказывается разным.

Высказанные замечания и вопросы не снижают в целом хорошее впечатление от диссертационной работы До Ван Куи, которая является цельным и завершенным исследованием.

Содержание работы отражено в четырех публикациях в рецензируемых научных журналах, индексируемых библиографическими базами Web of Science и Scopus. Результаты работы неоднократно представлялись на Всероссийских и международных конференциях. **Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.**

Результаты диссертационной работы могут быть полезны для организаций, работающих в области химии гетероциклических соединений и исследования физиологической активности веществ: Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (г. Москва), Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург), Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского (г. Нижний Новгород), Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (г. Новосибирск), Казанский (Приволжский) федеральный университет (г. Казань), Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН (г. Казань), Уфимский институт химии УФИЦ РАН (г. Уфа), Институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (г. Иркутск), Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург), Институт физиологически активных веществ РАН (г. Черноголовка), Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (г. Санкт-Петербург) и др.

Диссертационная работа До Ван Куи «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, соответствует паспорту этой специальности (п.п. 1, 3, 10) и является законченной научно-квалификационной работой, которая по актуальности, объему экспериментального материала, новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов соответствует требованиям ВАК РФ, установленным пунктами 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. в действующей редакции, а ее автор До Ван Куи заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв подготовлен доцентом кафедры органической химии Института химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», кандидатом химических наук Данилкиной Натальей Александровной.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры органической химии СПбГУ 18.09.2023, № протокола 43/6/6-02-4.

Ростовский Николай Витальевич

доктор химических наук (специальность 1.4.3. Органическая химия)

доцент с возложением исполнения обязанностей заведующего кафедрой органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

тел. +79118435345, e-mail: n.rostovskiy@spbu.ru

Данилкина Наталья Александровна

кандидат химических наук (специальность 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия)

доцент кафедры органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

тел. +79062580587, e-mail: n.danilkina@spbu.ru

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

Подписи Ростовского Николая Витальевича и Данилкиной Натальи Александровны удостоверяю.

И.о. начальника
отдела кадров № 3
И.И. Константинова

Конст



Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», СПбГУ

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

Телефон: +7 (812) 328-97-01

E-mail: spbu@spbu.ru