

## ОТЗЫВ

официального оппонента Карцева Виктора Георгиевича на диссертационную работу 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

Диссертационная работа До Ван Куи посвящена разработке методов синтеза гибридных гетероциклических систем, объединяющих в своей структуре два и более фармакофорных цикла и содержащих помимо основного 1,3,5-триазинового цикла фрагмент индолина, пиперидина, морфолина, гидрохинолина, тиазола, пиримидина и др., комплексному изучению структуры полученных соединений, поиску направлений практического применения, в том числе в качестве биологически активных соединений.

**Актуальность** диссертационной работы не вызывает сомнений в связи с теоретической и практической значимостью изучаемых гетероциклических систем и реакций, приводящих к их получению. Синтезированные 1,3,5-триазины перспективны для исследования их биологической активности. Основная актуальная проблема в этой области – направленный синтез новых соединений, обладающих высоким биологическим действием и низкой токсичностью. Именно в этом русле выполнено данное исследование.

Диссертационная работа имеет классическую структуру: введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальная часть, выводы, заключение и список цитируемой литературы из 161 наименования. Общий объем диссертации составляет 155 страниц.

В обзоре литературы, изложенном на 36 стр., подробно рассмотрены сведения о подходах к синтезу 1,3,5-триазинов, содержащих дополнительный гетероциклический фрагмент, на основе превращений субстратов, схожих по структуре с объектами исследования автора, в частности, основной акцент сделан на использование бигуанидинов и амидинотиомочевин. Первый раздел систематизирует данные по синтезу и свойствам 1,3,5-триазинов, линейно связанных с другими гетероциклами. Второй раздел представляет собой обзор данных по получению конденсированной матрицы пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазина. Третий раздел обзора литературы демонстрирует широкий спектр биологической активности гибридных 1,3,5-триазинов, что подтверждает актуальность и обосновывает выбор объектов исследования.

В обзоре литературы автором проанализированы 104 научных публикаций, среди которых представлены статьи и патенты за последние пять лет. В заключении к обзору литературы представлено обоснование необходимости проведения данного исследования. Необходимо отметить, что эта глава диссертации хорошо структурирована, ясно и грамотно изложена, содержит незначительное количество опечаток и стилистических погрешностей. Несколько осложняет восприятие материала отсутствие нумерации схем, это замечание касается и второй главы диссертации.

Собственные результаты автора отражены в главе обсуждение результатов и включают: 1) каскадные процессы синтеза гибридных производных 1,3,5-триазинов, линейно связанных с другими гетероциклами, на основе реакций замещенных бигуанидинов и амидинотиомочевины с одноатомными циклизующими агентами и последующей модификации за счет реакционно-способных меркапто- и аминогрупп, с использованием классических методов органического синтеза; 2) каскадные процессы синтеза гибридных производных 1,3,5-триазинов, конденсированных с пиримидиновым циклом, на основе реакций циклизации гидрированных 1,3,5-триазин-2-тиолов и пиримидин-2-илтиомочевин; 3) комплексное исследование структуры и свойств полученных соединений; 4) выбор оптимальных условий и обсуждение наиболее вероятных маршрутов изучаемых процессов; 5) результаты изучения биологического действия синтезированных соединений (на примере, антибактериальной и антикоагулянтной активности).

В экспериментальной части приведены методики синтеза всех соединений, которые дают достаточно четкое представление о характере проведенных экспериментов и дополняют данные, приведенные в главе 2.

Диссертанту удалось **достоверно** установить структуру всех полученных соединений с использованием комплекса современных методов анализа структуры органических соединений, в том числе элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, хромато-масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

Таким образом, **новыми результатами**, полученными До Ван Куи стали:

- предложен вариант направленного синтеза 1,3,5-триазинов, сочетающих в одной молекуле циклы индолина (пиперидина) и гидрохинолина, которые являются селективными ингибиторами фактора свертывания Ха.

- доказана региоселективность реакций арилальдегидов и пиримидин-2-илтиомочевин, полученных в результате взаимодействия амидинотиомо-

чевины с ацетоуксусным и этоксиметиленмалоновым эфиром, приводящих к 4-арил-8-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидро-6*H*-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-онам и этил 4-арил-6-оксо-2-тиоксо-1,3,4,6-тетрагидро-2*H*-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-карбоксилатам, соответственно. Структура последних доказана в том числе встречным синтезом.

- комплексное исследована мультикомпонентная реакция амидинотио-мочевины, арилальдегидов и ацетоуксусного эфира или ацетилацетона, протекающая диастереоселективно с образованием этил 8-метил-4,6-диарил-2-тиоксо-3,4,6,9-тетрагидро-2*H*-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-карбоксилатов и 1-(8-метил-4,6-дифенил-2-тиоксо-3,4,6,9-тетрагидро-2*H*-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-ил)этан-1-она.

Результаты исследования антибактериальной и антикоагулянтной активности синтезированных соединений подтверждают **практическую значимость** работы.

**Теоретическая значимость** диссертационной работы заключается в решении фундаментальной задачи органической химии разработке и оптимизации эффективных методик синтеза гетероциклических соединений, обоснование маршрутов их образования, в том числе с привлечением данных квантово-химических расчетов.

В целом, диссертационная работа До Ван Куи выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне и представляет собой комплексное и законченное научное исследование, в котором синтезированы и охарактеризованы более пятидесяти гибридных молекул, содержащих 1,3,5-триазиновый каркас.

По работе До Ван Куи возникли некоторые вопросы и замечания.

1. Основная концепция представленной работы заключается в направленном синтезе новых гибридных производных 1,3,5-триазина и изучении их биологического действия. Однако, автором не приведено достаточно четкое обоснование выбора синтезированных и исследованных структур. И как логическое продолжение этого не видно какие рекомендации можно сделать по итогам работы, демонстрирующие связь того или иного структурного фрагмента с конкретным биологическим действием? Возможно соискатель намерен сделать это в ходе своего доклада.

2. На стр. 53 автор приводит данные квантово-химических расчетов для разных таутомерных форм дигидротриазинов, исходя из которых наименьшей относительной энергией обладает таутомерная форма **В**, однако в дальней-

шем тексте диссертации, например, при описании реакций ацилирования на стр. 83 автор приводит таутомерную форму **C** для этих соединений.

3. Несомненно, интересной частью работы является раздел, посвященный изучению реакции Биджинелли с участием 4-амино-1,3,5-триазин-2-тиолов и амидинотиомочевины. Можно было бы рекомендовать автору ввести в подобные процессы другие  $\beta$ -дикарбонильные соединения, например, бензоилацетон, 1,3-циклогександион, ацетоацетанилид – для того, чтобы оценить перспективы использования этой стратегии в синтезе пиримидотриазинов.

4. Соединения **II a-b** имеют в своей структуре два нуклеофильных центра и могут выступать в качестве *N,N*-бинуклеофилов, приводя к образованию новых конденсированных 1,3,5-триазинов в реакциях с биелектрофилами. Почему автор использовал для построения конденсированных систем только триазины на основе тиомочевины и проигнорировал эти субстраты?

5. Не для всех синтезированных соединений представлены данные ИК- и ЯМР  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии.

6. В диссертации не обнаружена ссылка на публикацию 161 из списка литературы.

7. Как любая большая работа, диссертация До Ван Куи не лишена некоторых опечаток и стилистических погрешностей в тексте (например, на стр. 4, 17, 63, 65 и др.).

Тем не менее, сделанные замечания носят, в основном, технический или дискуссионный характер и не умаляют имеющиеся достоинства и научную значимость выполненного исследования. Полученные результаты, отражающие большой фактический материал, представляют как практический, так и теоретический интерес и могут быть использованы исследовательскими коллективами химических институтов и факультетов МГУ, СПбГУ, Воронежского государственного университета, Южного федерального университета (г. Ростов-на-Дону), Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского (г. Саратов), Института органической химии РАН (г. Москва), ИрИХ СО РАН (Иркутск), МИТХТ (г. Москва), СПбТУ (Технологический институт) (г. Санкт-Петербург), Новосибирского Института органической химии СО РАН (г. Новосибирск), Казанского (Приволжского) федерального университета (г. Казань) при проведении экспериментальных исследований, а также в курсах, посвященных химии гетероциклических соединений. Текст автореферата, а также 4 статьи, опубликованные автором в ведущих рецензируемых журналах, представление полученных результатов на конференциях в полном объ-

еме передают содержание диссертационной работы. Выводы, сделанные автором, четко сформулированы, обоснованы и отражают основное содержание работы.

Содержание автореферата и диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия (п.п. 1, 3, 10).

Считаю, что рассматриваемая диссертационная работа соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия, отвечает требованиям, установленным п. 9-10, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, как научная квалификационная работа, в которой на основании выполненных автором исследований в области химии гетероциклических соединений решена актуальная задача по разработке методов синтеза серии гибридных производных 1,3,5-триазина, содержащих дополнительный линейно связанный или конденсированный с основной матрицей фармакофорный фрагмент (хинолиновый, тиазольный, пиримидиновый, индольный, морфолиновый, пиперидиновый и др.), и изучению строения и некоторых видов биологической активности полученных соединений, а ее автор, До Ван Куи, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Карцев Виктор Георгиевич

доктор химических наук

(специальность 02.00.03 – органическая химия)

академик РАН,

заместитель директора по науке ООО «Ай-Би-Скрин»

142432, Московская обл., г. Черноголовка,

Институтский проспект, д. 7а

тел.: 8(473)-2-208-433

e-mail: vkartev@ibscreen.chg.ru



*Подпись заверено  
01.09.2023  
Директор отдела кадров  
ООО «Ай-Би-Скрин»  
Е.А. Теремнова*



Я, Карцев Виктор Георгиевич, согласен на включение моих персональных данных в аттестационное дело, их дальнейшую обработку и размещение в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

(Карцев В.Г.)