

ОТЗЫВ

официального оппонента 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

Оценка актуальности темы диссертационного исследования.

В современной органической химии многие исследования, связанные с синтезом биологически активных веществ, посвящены разработке и модификации новых гетероциклических структур, включающих в себя конденсированные и линейно связанные гетероциклические фрагменты. Важная роль в этом направлении принадлежит замещенным линейно-связанным и конденсированным гетероциклическим системам, содержащим фрагмент 1,3,5-триазина. Этот цикл входит в структуру соединений, обладающих противораковой, противовирусной, антимикробной, кардиопротекторной, противовоспалительной, противотуберкулезной, антималярийной, антиоксидантной и другими видами активности. Поэтому разработка направленных синтезов новых гибридных линейно-связанных и конденсированных производных 1,3,5-триазина на основе замещенных бигуанидинов и амидинотиомочевины, а также, изучение строения, механизмов образования и биологических свойств новых соединений является важной и актуальной научной задачей.

Необходимо отметить, что интенсивные исследования в области синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений на протяжении ряда лет проводятся на кафедре органической химии Воронежского государственного университета. Представленная к защите диссертационная работа интересна тем, что в ней собраны, систематизированы и интерпретированы наиболее важные результаты по производным 1,3,5-триазина и пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазином, полученные автором за последнее время.

Перечисленные выше критерии позволяют заключить, что рассматриваемая диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научная новизна рецензируемой работы кратко может быть сформулирована в следующих пунктах.

1. Автором предложены новые подходы к синтезу линейно-связанных и конденсированных гетероциклических систем, содержащих фрагмент дигидро-1,3,5-триазина и 1,3,5-триазина и дополнительный фармакофорный цикл.

2. Разработаны методики синтеза новых 4-арил-8-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидро-6*H*-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-онов и этил 4-арил-6-оксо-2-тиоксо-1,3,4,6-тетрагидро-2*H*-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-карбоксилатов, обладающих антибактериальной активностью в отношении *S. aureus* и *E. coli*.

3. В ходе исследования с помощью комплекса спектральных данных и рентгеноструктурного анализа впервые доказана структура 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 в результате мультикомпонентного взаимодействия амидинотиомочевины, арилальдегидов и ацетоуксусного эфира или ацетилацетона в условиях реакции Биджинелли.

Рецензируемая работа изложена на 155 страницах машинописного текста и построена традиционно для синтетических работ. Она содержит введение, обзор литературы (Глава 1), обсуждение результатов (Глава 2), экспериментальную часть (Глава 3), заключение, список цитируемой литературы из 161 наименования (включая ссылки на отечественные и иностранные первоисточники), без приложений. Работа проиллюстрирована 38 таблицами и 44 рисунками.

Во введении работы раскрыта актуальность темы исследования, определены цель и задачи, сформулированы основные положения, обладающие научной новизной, показана теоретическая и практическая ценность работы.

Литературный обзор посвящён методам формирования 1,3,5-триазинового цикла и последующей функционализации этих гетероциклов. В целом, обзор литературы написан хорошим научным языком, грамотно структурирован, позволяет читателю оценить уже известные подходы к синтезу целевых гетероциклов и основные направления их модификаций. В списке литературы приведено значительное количество литературы за последние 10-15 лет. Необходимо отметить, что автор цитирует часть работ, ранее выполненных научной группой Воронежского государственного университета под руководством проф. Шихалиева Х.С. Таким образом, анализ литературных сведений позволил диссертанту определить основные направления собственных исследований.

Наибольшее внимание привлекает глава диссертационной работы, посвященная обсуждению полученных результатов. Основное содержание главы отражает ход проделанной работы, имеет некоторые обобщения, к которым привели эксперименты, и обсуждение вероятных маршрутов и предполагаемых механизмов обсуждаемых реакций. Особенностью работы диссертанта являются выбранные объекты исследований, а именно бигуанидины и амидинотиомочевины, так как продукты на их основе могут иметь различные таутомерные формы, что потенциально может приводить к различным целевым продуктам при дальнейших модификациях.

Последовательно изложены результаты получения замещенных триазолов. Интерес представляют синтезы амидинотиомочевины с производными ацетоуксусной и малоновой кислот, где в зависимости от реагента реализуются различные направления циклизации в триазольный цикл. Также впечатляет диастереоселективный синтез 4,6-диарил-2-тиоксо-3,4,6,9-тетрагидро-2*H*-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазинов в ходе многокомпонентной реакции Биджинелли. Было доказано предпочтительное образование одного из нескольких возможных продуктов реакции и установлено его строение с помощью РСА.

В экспериментальной части работы (Глава 3), автором приведены материальная база исследования и подробные методики синтеза всех полученных им соединений. Следует отметить, что экспериментальные исследования диссертанта выполнены на достаточно высоком профессиональном уровне.

Большой интерес представляет раздел, посвящённый поиску практической значимости синтезированных соединений. Прежде всего – это разработанные автором простые и эффективные препаративные трехкомпонентные методы синтеза новых гетероциклических структур. К несомненным достоинствам работы также можно отнести и тот факт, что среди полученных соединений в результате биологических испытаний автором обнаружены структуры, обладающие ингибирующим свойством по отношению к факторам свертывания крови Ха и XIa, а также антимикробной активностью по отношению к культурам *E. Coli* и *S. Aureus*.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Структуры всех полученных промежуточных и целевых соединений подтверждены современными методами: ВЭЖХ МС, ИК-, одномерной и двумерной ЯМР-спектроскопиями (^1H , ^{13}C , ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^1H NOESY), РСА. Спектральные данные достаточно корректно проанализированы, что позволило сделать уверенные и надежные выводы относительно строения целевых продуктов. Таким образом, достоверность экспериментальных данных не вызывает сомнений.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы, репрезентативность материала, полученного в результате проведенных экспериментальных исследований.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном планировании и проведении экспериментов, синтезе целевых продуктов, обсуждении и интерпретации полученных данных.

Оценка содержания диссертации, её завершенность, подтверждение публикаций автора.

Основные результаты по теме диссертации опубликованы в 4 статьях в научных журналах, рекомендованных ВАК РФ и в 5 тезисах докладов конференций различного уровня. Автореферат диссертации в целом отражает суть и выводы проделанной работы.

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что диссертационная работа До Ван Куи выполнена на достаточно высоком научном и техническом уровне с использованием современных экспериментальных методов, качественно оформлена и производит благоприятное впечатление. Достоверность и надежность полученных результатов не вызывает сомнений, а их научная новизна и практическая значимость очевидна.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако, необходимо обозначить неточности, встречающиеся в работе и высказать некоторые замечания и пожелания:

1. На стр 7. и стр. 105 говорится об образовании смеси *R,R*- и *S,S*-энантиомеров соединений **XXVI a-h**, хотя корректней будет сказать, что образуется пара диастереомеров, т.к. для доказательства образования энантиомеров необходимо использовать специальные хиральные колонки для ВЭЖХ.

2. Для отдельных соединений отсутствуют данные спектроскопии ЯМР ^{13}C (раздел 2.1.1)

3. В диссертации в отличие от автореферата отсутствует нумерация схем, что затрудняет восприятие работы.

4. Имеются некорректные выражения и опечатки на стр. 48, 58 («Структура соединений доказана методом ВЭЖХ-МС-анализа»), т.к. структуру органического соединения сложно доказать на основании только одного метода масс-спектрометрии без учета фрагментации.

5. Неправильно сформулирован вывод на стр. 97, т.к. нельзя использовать в качестве доказательства отсутствие взаимодействия определенных протонов в спектре NOESY, для этого необходимо использовать наблюдаемые сигналы, которые исключали бы другие возможные структуры, или использовать данные других двумерных методов.

6. В диссертации и автореферате в таблице «Результаты антибактериальных испытаний» приведены довольно большие значения концентрации для соединения сравнения антибиотика левомецетина, что, вероятно, является опечаткой.

7. Автором предложены новые оригинальные методики синтеза не описанных в литературе соединений, получено и охарактеризовано большое количество новых соединений и нет ни одного патента. Очень хотелось бы видеть патенты РФ (или положительные решения), подтверждающие новизну полученных результатов, а также приоритет автора в интересующей его области.

8. На мой взгляд автор достаточно смело утверждает, что синтезированные соединения могут быть использованы в качестве ингибитора фактора свертывания крови Ха, а также антибактериальных препаратов. Возможно да, но для принятия решения по этому вопросу требуется проведение более расширенных исследований.

Сделанные замечания не существенны, не ставят под сомнение обоснованность основных выводов диссертации и не умаляют несомненных достоинств рецензируемой работы.

Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней.

Таким образом, диссертационное исследование До Ван Куи «Синтез и биологическая активность новых гибридных 1,3,5-триазинов на основе замещенных бигуанидинов и амидинотиомочевины» по оригинальности поставленных задач, уровню их решения, актуальности, научной новизне и значимости научных результатов удовлетворяет квалификационным требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 в

действующей редакции), а его автор – До Ван Куи заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

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

Официальный оппонент:
профессор кафедры общая и физическая химия
Ярославского государственного
технического университета
доктор химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия, доцент



Филимонов Сергей Иванович

10 сентября 2023 года

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет», Российская Федерация 150023, г. Ярославль, Московский пр-т., д. 88; корпус Б, +7 (4852) 44-35-47, filimonovsi@ystu.ru

Подпись проф. Филимонова С.И. заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета ЯГТУ



Андрейчева М.А.

11.09.2023