

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **До Ван Куи** «Синтез и биологическая активность новых гибридных 1,3,5-триазинов на основе замещенных бигуанидинов и амидинотиомочевины», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3.

Органическая химия

Диссертационная работа соискателя **До Ван Куи** выполнена в весьма актуальной области органической химии. С одной стороны, проблема поиска легкодоступных, полифункциональных субстратов, позволяющих вести направленный синтез разнообразных гетероциклических соединений, является одной из ключевых в органической химии. С другой стороны, соискателем получены ряды соединений, относящихся к группе молекулярных гибридов, имеющих две фармакофорные субъединицы на гибком спейсере. С методологической точки зрения, автором предложены несколько мультикомпонентных реакций, которые в настоящий момент рассматриваются как наиболее доступные методы создания обширных химических библиотек биологически активных веществ.

В данной работе в качестве исходных субстратов эффективно используются бигуанидины, получаемые из дициандиамида и вторичных аминов, и амидинотиомочевина.

Научная новизна работы заключается в разработке методов синтеза и исследовании биологической активности гибридных производных 1,3,5-триазинов, получаемых в результате реализации нескольких стратегических направлений, включающих: 1) циклизацию полинуклеофильных реагентов (бигуанидинов и амидинотиомочевины) с помощью 1С-реагентов, с последующей модификацией продуктов по amino- и меркаптогруппам; 2) каскадные реакции амидинотиомочевины с диметилацетилендикарбоксилатом и последующей трехкомпонентной конденсацией образовавшегося гуанидина по Манниху с участием формальдегида и алкиламинов; 3) каскадные реакции амидинотиомочевины с образованием соответствующих пиримидин-2-илтиомочевин и последующей их циклизацией с ароматическими альдегидами или альдегидами и β -кетозэфирами (β -дикетонами).

Несомненным достоинством работы является то, что для обоснования направления дальнейших процесс автор привлекает квантово-химические расчеты, проводит оценку влияния условий проведения процесса на структуру и выход продукта, высказывает предположения о маршрутах реализуемых реакций.

Практическая значимость работы обусловлена разработкой препаративных методов получения рядов 1,3,5-триазинов, имеющих линейно связанные или конденсированные гетероциклические заместители. Такие соединения перспективны как для дальнейшей химической модификации, так и для непосредственного изучения биологического действия. Более того, практически для всех соединений представлена оценка антибактериального действия, а для 1,3,5-триазинов, содержащих гидрохинолиновый заместитель – еще и оценка антикоагулянтного действия.

Материал прошел достаточную апробацию. Материалы диссертации были представлены на различных, в том числе международных, конференциях. По полученным результатам опубликовано 4 статьи в изданиях, индексируемых международными базами цитирования Scopus и WoS. Судя по автореферату, публикации отражают основное содержание диссертации. Основные положения работы четко изложены, выводы отражают основные достижения соискателя.

Структура синтезированных соединений надежно доказана с применением комплекса современных физико-химических методов, включая ЯМР ^1H -, ^{13}C -, ИК-спектроскопию, масс-спектрометрию, рентгеноструктурный анализ.

В целом работа оставляет положительное впечатление, выполнена на хорошем научно-методическом уровне, описывает большой объем экспериментальных исследований. Автореферат имеет четкую структуру, стиль изложения ясный и лаконичный.

При изучении автореферата возникло несколько **вопросов и замечаний**:

1. Имеются неудачные термины – арилальдегиды (лучше – ароматические альдегиды), алкиляторы (алкилирующие агенты).

2. Стр. 8 автореферата, обсуждение ЯМР спектров соединений **Па,b**. В целом не сомневаясь в полученных результатах, хочу отметить, что без привлечения ЯМР ^{13}C и двумерной спектроскопии (COSY, HMBC, NOESY) сделать однозначный вывод по структуре затруднительно. Во-первых, в описании ЯМР указано, что протоны СН и NH обнаруживаются как синглеты, хотя должно быть расщепление обоих сигналов в дублеты. Да, иногда бывает, что расщепление не наблюдается, т.к. константа $^3J_{\text{CH-NH}}$ слишком мала. Но, строго говоря, это все надо подтверждать дополнительными исследованиями. Второй момент – даже если принять, что 1,4-дигидро-1,3,5-триазиновый таутомер (структура **A** 27.7 на Схеме 3, стр. 8) менее устойчив, остаются структурно близкие 1,2-дигидро таутомеры **B** и **C**. Как сделать между ними выбор?

3. Для подтверждения структуры **Па,b** и выбора наиболее вероятного таутомера автором было предпринято квантово-химическое исследование. В принципе, сама идея правильная, но есть вопросы – чем был обусловлен выбор базисов/методов? Молекула небольшая, можно было бы использовать более современные и ресурсоемкие подходы. Рисунок 1 на странице 9 из-за мелкого шрифта совершенно неинформативен – читателю совсем неочевидно, почему таутомеры **B** и **C** ниже по энергии, чем **A**.

4. В тексте на стр. 9 указано, что на рис. 2 показана структура ВЗМО для таутомера **B**, тогда как в легенде к рисунку 2 написано, что это LUMO (НСМО) для таутомера **C**.

5. Заметил, что в автореферате обсуждение доказательств строения по большей части ограничивается только ^1H ЯМР спектрами (например, стр.8 ниже схемы 2, стр 10 ниже схемы 4, стр. 10 ниже схемы 5 и др.). При этом в самих статьях есть и ^{13}C , и HRMS, и ИК. Почему автор напирает на ^1H ЯМР и игнорирует в описании другие методы, хотя сами спектры есть – непонятно.

6. Схемы реакций нарисованы в различных настройках хим.редактора (ср., например, схемы 8 на стр 12 и схему 9 на стр.13, схемы 10 и 12). Понятно, что автореферат собирался из различных статей автора, но в целом отсутствие единообразия шрифтов/настроек выглядит неаккуратно.

7. В схеме 9 стр. 13 этоксиметиленцианоуксусный эфир изображен в виде *Z*-изомера, тогда как реально он имеет *E*-конфигурацию.

8. Текст после схемы 10 на стр. 14 (про попытки подавления побочной реакции образования 1,3,5-триазина **III**) не очень понятен. К какой реакции это относится – с этоксиметиленцианоуксусным или этоксиметиленмалоновым эфиром? Насколько удалось подавить побочное образование 1,3,5-триазина **III**, какие там выходы? Почему реакции с различными этоксиметиленовыми производными идут столь разными путями? Здесь не хватает объяснений хотя бы на уровне предположения; по хорошему, стоило бы добавить квантово-химические расчеты различных реакционных траекторий.

9. Стр. 15 – в тексте как алкилирующий агент указан хлорацетанилид, однако в схеме 12 представлен соответствующий *мета*-толуидид.

10. В качестве пожелания можно было бы указать на имеющуюся возможность использования средств предикторного анализа для выявления молекул с потенциалом в области фармации. Наличие результатов молекулярного докинга украсило бы работу.

В целом, замечания и пожелания носят в большей степени дискуссионный характер, нежели принципиальный, и не умаляют положительного мнения о представленной диссертационной работе.

Считаю, что рассматриваемая диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.4.3. «Органическая химия» и отвечает требованиям, установленным пп. 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, а ее автор, **До Ван Куи**, заслуживает присуждения 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».

доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия),
доцент по специальности «Органическая химия»,
заведующий кафедрой органической химии и технологий
факультета химии и высоких технологий Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Кубанский
государственный университет» (ФГБОУ ВО «КубГУ»)

Доценко Виктор Викторович

«16» сентября 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет» (ФГБОУ ВО "КубГУ"),
350040, Краснодарский край, город Краснодар, улица Ставропольская, дом 149
Телефон: (861) 219-95-02
E-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

