

Протокол № 277

заседания диссертационного совета 24.2.288.07 по защите

от 11.10.2023 г.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 24 человек.

Присутствовали на заседании 20 человек.

Председатель: д.хим.наук, профессор Семенов Виктор Николаевич.

Присутствовали:

1. д.хим.наук, профессор Семенов Виктор Николаевич
2. д.хим.наук, профессор Шихалиев Хидмет Сафарович
3. к.хим.наук, доцент Столповская Надежда Владимировна
4. д.хим.наук, доцент Крысин Михаил Юрьевич
5. д.хим.наук, профессор Бутырская Елена Васильевна
6. д.хим.наук, профессор Егорова Алевтина Юрьевна
7. д.хим.наук Завражнов Александр Юрьевич
8. д.хим.наук, профессор Зяблов Александр Николаевич
9. д.хим.наук, доцент Кострюков Виктор Федорович
10. д.хим.наук, доцент Козадеров Олег Александрович
11. д.хим.наук, профессор Кривоколыско Сергей Геннадиевич
12. д.хим.наук Паршина Анна Валерьевна
13. д.хим.наук, доцент Потапов Андрей Юрьевич
14. д.хим.наук, профессор Рудаков Олег Борисович
15. д.хим.наук, профессор Селеменев Владимир Федорович
16. д.хим.наук, профессор Семенова Галина Владимировна
17. д.хим.наук, доцент Тутов Евгений Анатольевич
18. д.хим.наук, профессор Шапошник Алексей Владимирович
19. д.хим.наук, профессор Шапошник Владимир Алексеевич
20. д.хим.наук, доцент Шестаков Александр Станиславович

Официальные оппоненты по диссертации:

Карцев Виктор Георгиевич – доктор химических наук, академик РАЕН, закрытое акционерное общество «Ай-Би-Скрин», заместитель директора по науке – присутствует.

Филимонов Сергей Иванович – доктор химических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Ярославский государственный технический университет», кафедра общей и физической химии, профессор – присутствует.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург – положительный отзыв получен.

Слушали: защиту диссертационной работы 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.

В обсуждении диссертационной работы приняли участие: д.хим.н., доц. Потапов А.Ю., д.хим.н., проф. Егорова А.Ю., д.хим.н., проф. Селеменев В.Ф.

Вопросы задали: д.хим.н., проф. Шапошник А.В., д.хим.н., доц. Шестаков А.С., д.хим.н., проф. Егорова А.Ю., д.хим.н. Завражнов А.Ю., д.хим.н. Паршина А.В.

Постановили: на основании протокола № 1 счетной комиссии считать, что диссертация До Ван Куи отвечает всем требованиям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Результаты голосования:

«за» – 20,

«против» – нет,

«недействительных бюллетеней» – нет.

По результатам обсуждения работы принято следующее заключение:

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.288.07,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНОБРНАУКИ РОССИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 11.10.2023 г. № 277

О присуждении До Ван Куи, гражданину Социалистической Республики Вьетнам, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез и биологическая активность новых гибридных 1,3,5-триазинов на основе замещенных бигуанидинов и амидинотиомочевины» по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 02 августа 2023 г. (протокол заседания № 275) диссертационным советом 24.2.288.07, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Минобрнауки России, 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, д. 1, в соответствии с приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель До Ван Куи, 08 января 1993 года рождения, аспирант очной формы обучения кафедры органической химии химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

В 2019 г. соискатель окончил с отличием магистратуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет».

Диссертация выполнена на кафедре органической химии химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – кандидат химических наук, доцент Столповская Надежда Владимировна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», химический факультет, кафедра органической химии, доцент.

Официальные оппоненты:

1. Карцев Виктор Георгиевич – доктор химических наук, академик РАЕН, 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

- дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, в своем положительном отзыве, подписанном Ростовским Николаем Витальевичем, д.х.н., доцентом с возложением исполнения обязанностей заведующего кафедрой органической химии, и Данилкиной Натальей Александровной, к.х.н., доцентом кафедры органической химии, указала, что диссертационная работа, 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 п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 в действующей редакции, а её автор, До Ван Куи, заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 9 работ, из них в рецензируемых научных изданиях

опубликовано 4 работы. Работы посвящены синтезу новых гибридных производных 1,3,5-триазина, исследованию биологического действия полученных соединений на примере антибактериальной и антикоагулянтной активности. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах. Вклад автора составляет 80 %, объем – 3,5 п.л.

Наиболее значительные работы:

1. An Efficient Synthesis of Novel 4-Aryl-2-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimido[1,2-a][1,3,5]triazin-6(2H)-ones and Their Antibacterial Activity / Do Van Quy, Nguyen Van Hung, N. Stolpovskaya, A. Kruzhilin, S. S. Olshannikova, M. Holyavka, V. Sulimov and K. Shikhaliev // Molbank. – 2022. – V. 2022. – Paper number M1417. <https://doi.org/10.3390/M1417>.

2. Diastereoselective synthesis of pyrimido[1,2-a][1,3,5]triazines based on the Biginelli reaction / Do Van Quy, Alexey A. Kruzhilin, Nadezhda V. Stolpovskaya, Sergey V. Baranin, Mikhail A. Prezent, Mikhail E. Minyaev, Khidmet S. Shikhaliev // Tetrahedron. – 2023. – V. 134. – Paper number 133298.

3. Синтез новых гибридных молекул с фрагментами 1,3,5-триазина и гидрохинолина / До Ван Куи, Фунг Тхи Чинь, Н.В. Столповская, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев // Известия высших учебных заведений. Серия «Химия и химическая технология». – 2023. – V. 66, N. 4. – С. 17-26.

На диссертацию и автореферат поступило 5 отзывов: 1) Доценко В.В., д.х.н., доц., заведующий кафедрой органической химии и технологий факультета химии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет»; 2) Болотов В.М., д.т.н., проф., профессор кафедры технологии органических соединений, переработки полимеров и техносферной безопасности факультета экологии и химической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий»; 3) Заварзин И.В., д.х.н., заведующий Лабораторией химии стероидных соединений (№22) Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук; 4) Пурыгин П.П., д.х.н., проф., профессор кафедры неорганической химии ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени

академика С.П. Королева»; 5) Дяченко И.В., к.х.н., доцент кафедры химии и биохимии факультета естественных наук ФГБОУ ВО «Луганский государственный педагогический университет».

Все отзывы положительные. Замечания носят рекомендательный характер.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием публикаций в области синтеза органических веществ и способностью определить актуальность, достоверность, научную новизну и значимость результатов диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработаны новые синтетические подходы к труднодоступным и ранее неизвестным линейно связанным гетероциклическим системам: 6-R-4-меркапто-1,3,5-триазин-2-аминов, *N*-1,3,5-триазинан-2-илиден-*N*-1,3-тиазол-2-аминов, 2-[(4-амино-6-(индолин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио]-1-гидрохиолин-1(2*H*)-ил)этан-1-онов, 2-[(4-амино-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио]-1-гидрохиолин-1(2*H*)-ил)этан-1-онов, 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, 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 на основе замещенных бигуанидинов и амидинотиомочевины;
- предложен механизм модификации реакции Биджинелли с участием амидинотиомочевины, арилкарбальдегидов и ацетоуксусного эфира, которая протекает как четырехкомпонентное взаимодействие с образованием пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазинов;
- доказано, что в циклизации пиримидин-2-илтиомочевин, полученных в результате взаимодействия амидинотиомочевины с ацетоуксусным эфиром или диэтил этоксиметиленмалонатом, с ароматическими альдегидами образуются пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазины, которые могут быть получены встречным синтезом реакцией 4-амино-6-арил-5,6-дигидро-1,3,5-триазин-2(1*H*)-тионов с ацетоуксусным эфиром или диэтил этоксиметиленмалонатом;

- **введены** представления об особенностях протекания реакции N,N-дизамещенных бигуанидинов с ароматическими альдегидами, заключающиеся в образовании дигидро-1,3,5-триазинов в случае бензальдегида и в протекании дальнейшей ароматизации 1,3,5-триазинового цикла в случае замещенных аналогов бензальдегида.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказана** диастереоселективность мультикомпонентной реакции амидинотиомочевины, ароматических альдегидов и ацетоуксусного эфира (ацетилацетона), протекающей с образованием только одной пары энантиомеров 8-метил-4,6-диарил-2-тиоксо-3,4,6,9-тетрагидро-2H-пиримидо[1,2-a][1,3,5] триазинов;
- **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс физико-химических методов исследования структуры органических соединений, в том числе ИК-, ЯМР ^1H -, ^{13}C -спектроскопии, масс-спектрометрии, хромато-масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа, элементного анализа;
- **изложены** стратегические подходы к формированию на основе полинуклеофильных субстратов: замещенных бигуанидинов и амидинотиомочевины – 1,3,5-триазинов, содержащих реакционноспособные амино- и меркаптогруппы, перспективных для дальнейшего создания на их основе комбинаторных библиотек биологически активных соединений;
- **раскрыта** взаимосвязь структуры некоторых производных 1,3,5-триазина и их ингибирующего действия в отношении факторов свертываемости крови Xa , XIa и тромбина;
- **изучены** и охарактеризованы химические и физико-химические свойства большого числа новых гетероциклических систем 1,3,5-триазинового ряда, полученных на основе замещенных бигуанидинов и амидинотиомочевины;
- **проведена модернизация** методик синтеза 6-замещенных 4-меркапто-1,3,5-триазин-2-аминов на основе взаимодействия замещенных бигуанидинов с сероуглеродом и амидинотиомочевины с моноэлектрофилами.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- **разработаны и апробированы** новые препаративно доступные методы синтеза линейно связанных и конденсированных гибридных 1,3,5-триазинов, содержащих различные фармакофорные заместители;
- **определены *in vitro*** минимальные ингибирующие концентрации в отношении штаммов *S. aureus* и *E. coli* для серии синтезированных гибридных 1,3,5-триазинов, свидетельствующие об антибактериальной активности, сопоставимой с действием внедренных в практику антибиотиков;
- **создана** комбинаторная библиотека новых 1,3,5-триазинов, линейно связанных и конденсированных с различными гетероциклическими системами: тиазолом, пиперидином, морфолином, индолином, гидрохинолином, пиримидином и т.д., перспективных для исследования их биологической активности;
- **представлены данные** об ингибирующих свойствах в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa гибридных 1,3,5-триазинов, линейно связанных с гидрохинолиновым каркасом. Выявлены соединения, обладающие высокой ингибирующей активностью в отношении фактора свертывания крови Ха.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений и выводов диссертации обеспечены системностью исследования, применением современных методов анализа, использованием сертифицированного оборудования: масс-спектры снимались на приборе LKB 9000 с вводом вещества в ионный источник, энергия ионизирующих электронов 70 эВ; ИК-спектры регистрировали на ИК-спектрометре Vertex 70 с использованием приставки НПВО Platinum ATR («Bruker»); спектры ЯМР ¹H сняты на приборах Bruker AC (250-400 МГц) в ДМСО-d₆ относительно ТМС; спектры ЯМР ¹³C сняты на приборе Bruker WM250 в ДМСО-d₆ относительно ТМС; хромато-масс-спектрометрический анализ был выполнен на приборном комплексе Agilent Technologies 7890B GC System с масс-селективным детектором Agilent Technologies 5977A MSD (температура узла ввода пробы – 280 °С, аналитического интерфейса — 150/230 °С); рентгеноструктурное исследование

проведено на дифрактометре Bruker APEX2 DUO (MoKa-излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Результаты соответствуют современным представлениям по рассматриваемой тематике и коррелируют с данными, представленными в литературе.

Личный вклад соискателя состоит в участии в общей постановке задач исследования, систематизации литературных данных, подготовке, планировании и проведении экспериментальных исследований, обработке и интерпретации полученных результатов, их практической апробации, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания и заданы вопросы: 1) В ряде случаев для исследования структуры соединений Вы использовали метод рентгеноструктурного анализа, а в других – квантово-химические расчеты. Не пробовали ли сравнить результаты обоих методов? 2) В реакциях альдегидов с амидинотимочевинной участвуют атомы азота, а атом серы не участвует, почему? 3) Поясните, пожалуйста, (слайд 14) как доказывали образование именно таких триазинов? 4) Слайд 12: Вы использовали в реакции гидроксид калия, не наблюдался ли при этом гидролиз сероуглерода при столь длительном времени реакции? 5) На слайде 32 представлены условия реакции: ацетон и йод, не образуется ли в данном случае побочный продукт йодацетон? 6) В таблице на слайде 32 нет таких условий, при которых менялся бы только растворитель, а катализатор оставался неизменным. Не проводили ли такие исследования, чтобы определить приоритетную роль играет катализатор или растворитель?

Соискатель До Ван Куи ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию: 1) Такие исследования не проводились. 2) Атом азота в аминогруппе является жестким основанием, а атом серы в меркаптогруппе - мягким. 3) Только для этих соединений в ЯМР ^1H -спектрах сигналы двух NH-групп и двух CH_2 -групп могут представлять собой синглеты, в других случаях наблюдалось бы расщепление сигналов. Аналогичная картина и для спектра ЯМР ^{13}C , где виден один сигнал, отвечающий двум углеродам CH_2 -групп. 4) Гидролиза не происходит. 5) Использовали очень маленькие количества йода, поэтому образования

побочного продукта не наблюдали. б) Выбор условий обусловлен данными, представленными в литературе.

На заседании 11 октября 2023 г. диссертационный совет принял решение за решение научной задачи по разработке методов синтеза гибридных молекул на платформе 1,3,5-триазина, установлению закономерностей и маршрутов протекания реакций и изучение их биологической активности *in silico* и *in vitro*, имеющей значение для развития органической химии присудить До Ван Куи ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета 24.2.288.07

Семенов Виктор Николаевич

Ученый секретарь диссертационного совета 24.2.288.07

Крысин Михаил Юрьевич

11.10.2023 г.

