

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию РЫБАКОВОЙ АНАСТАСИИ ВЛАДИМИРОВНЫ «Синтез, структура и свойства [1,3]тиазоло([1,3]тиазино) [1,2,4]триазино[5,6-*b*]индольных систем», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Производные тиазола, тиазина, триазина и индола широко используются в современной органической химии для создания лекарственных средств, для защиты растений от вредителей и болезней, а также в технических направлениях, связанных с ингибированием коррозионных процессов, разработкой ионных жидкостей, красителей, комплексообразователей и других практически полезных веществ. Сочетание в одной молекуле нескольких типов таких гетероциклических структур открывает путь к получению принципиально новых практически значимых, в частности, биологически активных веществ. Выявление возможностей практического применения таких соединений непосредственно связано с установлением их точной структуры, поскольку порой даже небольшие изменения в структуре молекулы могут привести к драматическим изменениям биологической активности. Получение соединений подобного типа также является не простой задачей. Поэтому исследования, направленные на разработку методов синтеза новых производных тиазоло- и тиазинотриазиноиндольных систем, изучение их структуры и свойств, несомненно, являются актуальными.

Ключевыми реагентами для создания уникальных структур, рассматриваемых в диссертации, являются доступные соединения изатин, аллоксан, дегидроаскорбиновая кислота, тиосемикарбазид и ряд ненасыщенных алкилирующих агентов. На основе гетероциклизации изатина с тиосемикарбазидом строится триазиноиндольная система, содержащая тиокарбонильную группу. Дальнейшим алкилированием по атому серы синтезирована серия ненасыщенных S-алкильных производных, которые содержат в алкильном заместителе кратную связь, причем большая часть таких производных получена впервые. Использование достаточно уникальной реакции галогенциклизации приводит к обсуждаемым структурам, содержащим три гетероциклических фрагмента: тиазол (или тиазин), триазин и индол.

Творческий подход автора к каждой из указанных стадий существенно обогащает синтетическую органическую химию. Так, например, для получения алкильных производных помимо двухстадийного метода

разработан одnoreакторный синтез, при котором данные целевые продукты получают непосредственно из тиосемикарбазона, то есть циклизация и последующее алкилирование проводится в одном реакторе без выделения из реакционной смеси триазиноиндол-3-тиона (стр. 83). Для синтеза новых S- и S,N-алкильных и алкенильных производных впервые для таких систем использована суперосновная среда (стр. 85).

Наличие в триазиновом фрагменте двух атомов азота, способных к образованию гетероциклических структур, делает неоднозначным предвидение строения конечных продуктов. Еще труднее во многих случаях предсказать направление циклизации – образование тиазольного или триазинового цикла. По-видимому, именно по этим причинам в диссертации уделяется большое внимание точному определению структуры получаемых продуктов. Для этого используется широкий набор современных физико-химических методов, включая методики двойного ЯМР и рентгеноструктурный анализ. В работе подробно обсуждаются масс-спектры многих соединений, спектры ЯМР и данные РСА. Ввиду сложности строения получаемых соединений эти данные не загромождают диссертацию, а позволяют убедить читателя в надежности определения структуры.

Важнейшим разделом диссертации, как в теоретическом, так и в синтетическом плане является исследование галогенциклизации ненасыщенных алкильных производных сульфанилтриазиноиндолов. Эта реакция осуществлена при действии иода, брома и системы гидробромид–пероксид водорода. В случае аллил, 2-бромпропил, 3-метиллил и пропаргилпроизводных гетероциклизация приводит к тиазольным структурам. В случае 3-пренил- и 3-бутенилпроизводных образуются соответствующие тиазины. Одностадийная галогенциклизация позволяет получать новые галогенсодержащие тройные гетероциклические системы, из которых при действии оснований могут быть получены либо метиленовые производные, либо метильные с *эндо*-циклической двойной связью.

Важным научным результатом диссертации является надежное установление места протонирования триазинового цикла изучаемых систем. Это удалось достигнуть с использованием метода РСА.

Практическая значимость работы заключается не только в разработке методов синтеза веществ, содержащих фармакофорные группы, к которым можно отнести гетероциклические фрагменты синтезируемых молекул, но и сульфанильные, тиомочевинные и другие группировки. Подтверждением биологической активности некоторых из синтезированных соединений

является получение данных по антимикотической активности. Некоторые из этих результатов заслуживают внимания и имеют вполне определенный шанс на дальнейшие исследования. Можно уверенно предполагать, что биологическое действие синтезированных соединений не ограничивается этим видом активности.

Полученные в диссертации результаты имеют высокую степень достоверности, поскольку они базируются на использовании современных надежных методов исследования и на богатом экспериментальном материале. Диссертация содержит подробный литературный обзор, посвященный синтезу и свойствам триазиноиндол-3-тионов и производных триазин-3-тиона. Библиографический список в работе насчитывает 129 наименований, из них около половины (55) ссылок относятся к источникам, вышедшим после 2000 года.

Материал диссертации подробно освещен в научной печати (12 статей в журналах, входящих в Перечень ВАК), апробирован на конференциях высокого уровня. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Знакомство с диссертацией, авторефератом и некоторыми работами не дает поводов для принципиальной критики работы. Тем не менее, на обсуждение совета можно вынести следующие вопросы и замечания.

1. В некоторых случаях А.В. Рыбакова достаточно «вольнo» интерпретирует масс-спектры. Так, например на стр. 66 указано, что в масс-спектре соединения **2.1в** имеется пик 226 m/z , соответствующий молекулярному иону. Однако на рис. 2.2а такого пика нет, а молекулярному иону соответствуют два пика 227 и 225, обусловленных присутствием атома брома. Или фраза на той же странице «пик молекулярного иона и пик 198 проявляются в виде двух пиков...».
2. Тиосемикарбазоны не совсем правильно называть «гидразоны» (стр. 72, 73).
3. Как можно объяснить каталитическое действие щелочи при осуществлении циклизации тиосемикарбазонов (стр. 73, 116)? Щелочь должна увеличивать нуклеофильность прежде всего атома серы, а не азота.
4. В списке литературы для 23 ссылок дублируются данные на английском и русском языке. Для чего? Это касается отечественных журналов: Химико-фармацевтический журнал (сс. 3, 4, 5 и др.),

Журнал органической химии (не всегда, но, например с. № 116), а также журнал «Химия гетероциклических соединений».

5. В диссертации приятно видеть рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы. В данной диссертации автор рассматривает в последующих исследованиях возможность замены серы на кислород. Однако на наш взгляд, более перспективным будет замена серы на селен, тем более, что селеносемикарбазид вещество известное и достаточно доступное при синтезе. Биологическая роль селена и создание лекарств на его основе хорошо известны.

Как уже было сказано, указанные замечания не носят принципиального характера и не снижают ценности рассматриваемой диссертации.

Считаю, что диссертация Рыбаковой А.В. является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, способствующей развитию органической химии и ее важнейшей области – синтетической химии гетероциклических соединений. По актуальности, новизне и практической значимости полученных результатов, обоснованности и достоверности сделанных выводов, по степени представления материалов работы, диссертация Рыбаковой А.В. отвечает требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013.

Рыбакова Анастасия Владимировна достойна присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03–органическая химия.

Профессор кафедры «Техносферная безопасность»,
доктор химических наук, доцент

Руссавская Наталья
Владимировна

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
университет путей сообщения»
ул. Чернышевского, 14, Иркутск, 664074
тел.(3952) 31-66-41
06.06.2016.

