

О Т З Ы В

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

Актуальность избранной диссертантом темы. Выдающийся химик XIX века Марселен Бертло писал: «Химия создает свой предмет». На сегодняшний день справедливость данного утверждения бесспорно доказана успехами органической химии и органического синтеза. Тысячи неизвестных Природе соединений синтезируются ежегодно. Однако краеугольным камнем любого химического превращения является точное установление структуры полученного продукта. К сожалению, в первые десятилетия развития органической химии методы однозначного установления строения новых соединений, такие как спектроскопия ядерного магнитного резонанса и рентгеноструктурный анализ, были несовершенны или не существовали совсем. Поэтому все чаще в ведущих химических журналах появляются статьи, посвященные ревизии известных реакций. Вероятно, руководствуясь этими идеями, Анастасия Владимировна Рыбакова приступила к выполнению собственного диссертационного исследования.

В качестве объектов исследования диссертантом совместно с научным руководителем были выбраны S-производные 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона. Сочетание в структуре молекул триазинового цикла и индольного ядра способствует проявлению ими различных видов биологической активности (гербицидной, антигипоксической, актопротекторной, бактерицидной, противогрибковой и др.). Очевидно, что S-производные 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона и продукты их превращений, например, продукты внутримолекулярной циклизации с участием атомов азота триазинового кольца, должны обладать биологической активностью, а в перспективе могут рассматриваться как кандидаты в фармакологические препараты. В литературе имеются данные о гетероциклизации под действием оснований различных S-пропаргильных производных 1,2,4-триазин-3-тионов, в том числе конденсированных с бензольным или индольным циклами. Критический анализ известных работ позволил соискателю постулировать, что вопрос о направлении реакций гетероциклизации, приводящих к тетрациклическим структурам, является недостаточно доказанным, так как образование нового цикла может протекать с участием близких по природе атомов азота N-2 или N-4 триазинового цикла.

В соответствии с этим, Анастасией Владимировной была поставлена задача, заключающаяся в разработке методов синтеза новых производных тиазоло- и триазино-триазиноиндолных систем и изучение их структуры и свойств. Принимая во внимание потенциальную ценность полисопряженных [1,3]тиазоло([1,3]триазино)[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолных систем в дизайне новых лекарств и инновационных материалов, актуальность избранной диссертантом темы не вызывает сомнений. Полученные в ходе диссертационной работы сведения вносят существенный вклад в химию азотсодержащих гетероциклов, в частности, в химию 1,2,4-триазин-3-тионов.

Степень обоснованности выводов, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна. В соответствии с поставленными задачами диссертант начал свое исследование с синтеза S-производных 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тионов. Используя последовательность классических превращений, включающих в себя реакцию изатинов с тиосемикарбазидом, циклизацию полученного тиосемикарбазона и дальнейшее S-алкилирование или N,S-диалкилирование, автором был получен широкий ряд замещенных 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тионов (24 соединения). Для стадии алкилирования триазиноиндол-3-тионов соискателем была предложена суперосновная система гидроксид калия/диметилсульфоксид/вода, позволяющая проводить синтез при комнатной температуре с высокими выходами. Для некоторых представителей предложен одnoreакторный метод синтеза из тиосемикарбазона изатина с последующей обработкой S-натриевой соли алкилирующим агентом в присутствии межфазного катализатора, однако в большинстве случаев выходы в этом методе значительно ниже результата классических превращений. Структура полученных соединений однозначно доказана методами ЯМР и хромато-масс-спектрометрии.

Далее Анастасия Владимировна изучила возможность синтеза различных тетрациклических систем путем внутримолекулярной гетероциклизации S-алкенильных и S-алкинильных производных 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тионов. Установлено, что галогенциклизация аллил-, металлил- и пропаргилсульфанилтриазиноиндолов идет по атому N-2 триазинового цикла и приводит к образованию производных [1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия. При удлинении углеродной цепи в S-алкенильном фрагменте, а именно, при использовании пренил- и бутенилсульфанилтриазиноиндолов аналогичная циклизация завершается формированием производных [1,3]тиазино[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия. Разработаны методы синтеза неизвестного ранее ароматического тетрациклического 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола, большинство из которых

являются основно-каталитическими и основаны на дегидроировании иодида 3-иодметил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия, циклизации 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола и изомеризации 3-метил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола. Отдельного внимания заслуживает однореакторный синтез из тиосемикарбазона изатина под действием раствора щелочи и пропаргилбромида в условиях межфазного катализа. Испытания на противогрибковую активность шести синтезированных соединений показали, что одно из них проявляет высокую активность против гриба *Trichophyton rubrum*. Методом рентгеноструктурного анализа впервые установлено, что протонирование 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола идет по атому N-2 триазинового цикла, а 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола – по атому азота индольного цикла N-10, что необходимо учитывать при изучении реакционной способности данного класса соединений, особенно в условиях кислотного катализа.

Отмеченные выше достижения соискателя являются результатом продуманной работы и тщательно проведенных экспериментов. В ходе диссертационного исследования Анастасия Владимировна продемонстрировала не только навыки химика-синтетика, но и умение комплексно использовать весь набор современных инструментальных методов, таких как хромато-масс-спектрометрия, одно- и двумерная спектроскопия ЯМР и рентгеноструктурный анализ, для решения сложных структурных задач. Ни одно из положений выводов диссертации Рыбаковой Анастасии Владимировны не подлежит сомнению.

Соответствие диссертации формальным требованиям. Общий объем диссертации составляет 225 страниц. Она имеет традиционную структуру: введение, литературный обзор, обсуждение собственных результатов, необходимые экспериментальные подробности, выводы и список цитируемой литературы (129 наименований). Литературный обзор тесно связан с темой диссертации, в нем обобщены данные по синтезу и свойствам 1,2,4-триазин-3-тионов. Отдельный раздел посвящен анализу литературных данных по синтезу триазиноиндол-3-тиона, что помогает очертить круг имеющихся в данной области проблем и оценить вклад автора в данное направление. Отмечается, что из характеристик, доказывающих строение синтезированных ранее производных триазиноиндол-3-тиона, в литературе имеются только данные ультрафиолетовой спектроскопии и количественный анализ.

Диссертация хорошо иллюстрирована, содержит 52 рисунка, 133 схемы и 17 таблиц, что особенно ценно при знакомстве с результатами собственных исследований

соискателя. В заключительной главе достаточно подробно описаны проведенные Анастасией Владимировной эксперименты, которые могут быть воспроизведены в любой лаборатории при необходимости.

Основной материал диссертации опубликован в 12 статьях в журналах, определенных ВАК, а также неоднократно докладывался на конференциях в Екатеринбурге (2007-2010, 2013, 2015 гг.), Астрахани (2010 г.), Москве (2010, 2015 г) и Санкт-Петербурге (2010 г.). Автореферат и приведенные публикации полностью соответствуют содержанию диссертации.

В ходе знакомства с диссертацией возникли следующие замечания и вопросы:

1. В рукописи присутствуют досадные опечатки (стр. 18, 33, 36, 70, 86), повторы (стр. 5, 13 и 15) и неудачные выражения (стр. 5, «несимметрические триазины»). В некоторых случаях нарушено согласование между подлежащим и сказуемым, что иногда затрудняет восприятие (например, стр. 25). Учитывая большой объем рукописи, возможно, излишним является дублирование в списке литературы ссылок на английский вариант русскоязычных статей.

2. Интересные результаты, полученные при использовании вместо изатина диэтилоксалата и аллоксана (разд. 2.1 и 2.3.4), не имеют отношения к поставленной диссертантом цели и, в целом, нарушают стройность изложения материала.

3. Чему соответствует пик с максимальной интенсивностью при m/z 185 (рис. 2.7, стр. 74), и насколько правомерно при обсуждении масс-спектров говорить о сохранении заряда на конкретном атоме в полисопряженной системе (стр. 87)?

4. При обсуждении схемы 2.13 автор отмечает большую устойчивость аллильного карбкатиона по сравнению с винильным. Однако еще более стабильным должен быть 2-метилбутен-3-ил-2-катион.

5. Почему для установления строения полученных продуктов соискатель не привлекал метод ЯМР ^{15}N ? Также неясно, почему при выполнении химического анализа определялось только содержание углерода, водорода и азота, но не определялось содержание галогенов и серы.

6. Раздел 2.4.1, посвященный иодциклизации 3-аллилсульфанил[1,2,4]триазиноиндола. Почему не был получен кристалл непосредственно из иодида триазиноиндолия? Как в свете полученных соискателем результатов РСА интерпретировать эксперименты с лантаноидным shift-реагентом (ссылка 62 в списке литературы)?

7. Почему в случае бром- и хлорпропенилсульфидов иодциклизация не происходит?

8. Стр. 165: «установлено, что соединение **2.12c** находится в таутомерной форме с протоном у атома N-5». Насколько тривиальным является факт протонирования пиррольного атома азота (N-5 на рис. 2.47) в присутствии трех пиридиновых атомов азота? Или данное выражение относится к нейтральной форме соединения **2.12c**?

9. С чем связана различная реакционная способность 3-аллил- и 3-бутенилсульфанил[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов по отношению к системе бромоводородная кислота-пероксид водорода (схемы 2.52 и 2.53)?

Все перечисленные замечания и вопросы не влияют на общее положительное впечатление от представленной работы Рыбаковой Анастасии Владимировны. Основная цель, поставленная Анастасией Владимировной в диссертационном исследовании, полностью достигнута: разработаны удобные методы синтеза новых тиазоло- и тиазинотриазиноиндольных систем, изучены их свойства и структура с привлечением современных методов анализа. Поэтому считаю, что по своей актуальности, научной новизне и практической значимости научно-квалификационная работа Рыбаковой Анастасии Владимировны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Научный сотрудник лаборатории
непредельных гетероатомных соединений,
кандидат химических наук



Шабалин Дмитрий Андреевич

ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,
ул. Фаворского, 1, Иркутск, 664033,
тел. (395-2) 42-59-31; e-mail: shabalin.chemistry@gmail.com

1 июня 2016 г.

Подпись Д.А. Шабалина заверяю.



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Начальник КПО ИриХ СО РАН
