

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Уральского федерального университета,

Кружаев В.В.



2016 г.

Отзыв

ведущей организации на диссертационную работу Рыбаковой Анастасии Владимировны «Синтез, структура и свойства [1,3]тиазоло([1,3]тиазино)[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индольных систем», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Актуальность темы диссертации. Многие производные несимметричных триазин-3-тионов обладают широким спектром практически ценных свойств и являются одним из перспективных классов гетероциклических соединений. Эти вещества предложены в качестве гербицидов и регуляторов роста растений, инсектицидов и фунгицидов, лекарственных и ветеринарных препаратов, а также стабилизаторов-антиоксидантов для полимеров. Еще одна область применения несимметрических триазинов – красители, химические покрытия, фотографические материалы и полупродукты синтеза пластмасс. Аллилтриазиновые и винилтриазиновые смолы можно использовать в производстве стеклопластиков, формованных изделий и покрытий.

1,2,4-Триазиноиндол-3-тионы обладают антигипоксической, актопротекторной и бактерицидной активностью, вызывают нормализацию нейроэндокринных реакций в условиях стресса и гипертермии, поддерживают тканевое дыхание при гипоксическом отеке легких. На основе 1,2,4-триазино[5,6-*b*]- и [6,5-*b*]индолов перспективны гепатозащитные агенты. Кроме того, серия 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индолов обладает широким спектром противогрибковой активности и обладает иммуностропным действием.

Актуальность работы обусловлена тем, что синтезированные и описанные в диссертации производные [1,3]тиазоло([1,3]тиазино)[1,2,4]триазино[5,6-

b]индолов являются перспективными объектами для поиска новых биологически активных соединений, так как содержат в своей структуре фармакофорные группы (индольный цикл и фрагмент тиомочевины). В связи с тем, что ранее известные представители данного ряда изучены только методами ЯМР и УФ-спектроскопии, разработка методов синтеза новых представителей [1,3]тиазоло[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индольных систем, изучение их химических свойств и строения, в том числе с использованием рентгеноструктурного анализа, является важной задачей.

Основное содержание и общая характеристика диссертационной работы.

Форма обсуждаемого исследования представлена на 225 страницах и состоит из введения, аналитического обзора литературных данных и двух глав, в которых обсуждаются результаты собственных исследований автора, а также приводятся экспериментальные методики. Диссертация завершается заключением с отраженными в нем выводами, списком используемых сокращений и списком литературы из 129 наименований. Литературный обзор, содержащий сведения о существующих методах и подходах к синтезу несимметричных триазин-3-тионов, написан хорошим языком и логически выстроен. Этот раздел диссертации не только знакомит читателя с положением дел в обсуждаемой области синтетической органической химии, но и определяет мотивацию исследований диссертанта, последовательно подводя читателя к формулировке цели работы.

Научная новизна. Диссертантом разработан одnoreакторный метод синтеза неизвестных ранее *S*-алкенильных и *S*-алкинильных производных [1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тионов из β -тиосемикарбазона изатина. Также предложена методика алкилирования триазиноиндол-3-тиона в среде $\text{KOH-H}_2\text{O-DMSO}$ (суперосновная среда), что привело к увеличению выхода известных в литературе *S*-замещенных и позволило синтезировать неизвестные ранее соединения данного ряда с высоким выходом.

Реакции галогенциклизации *S*-алкенильных и *S*-алкинильных производных триазиноиндол-3-тиона предложены в качестве эффективных методов синтеза новых галогенсодержащих [1,3]тиазоло- и [1,3]тиазино[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индольных систем, некоторые из которых были подвержены биологическим

испытаниям и проявили антимикотическую активность. Большим достижением является то, что впервые методом РСА удалось установить, что исследуемые реакции галогенциклизации протекают с участием атома N-2 триазинового цикла.

В качестве способа синтеза бромсодержащих производных [1,3]тиазино-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индольных систем предложен простой метод окислительной бромциклизации 3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола под действием системы $\text{NBr}-\text{H}_2\text{O}_2$.

В литературе имеется очень мало данных о химических свойствах [1,3]тиазоло- и [1,3]тиазинотриазиноиндолов. Диссертантом впервые было изучено действие оснований (триэтиламина, ацетата натрия и системы $\text{Na}_2\text{CO}_3-\text{DMCO}-\text{H}_2\text{O}$) на монойодид 3-йодметил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия. При этом были получены не известные ранее 3-метилен-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол и его ароматический изомер с *эндо*-циклической двойной связью – 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол. Установлено направление протонирования 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола и 3-метил-10*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола под действием галогеноводородных кислот.

Практическая ценность. Данная работа обогатила тонкий органический синтез новыми эффективными подходами и методами синтеза ранее неизвестных тетрациклических конденсированных гетероциклических соединений – производных [1,3]тиазоло- и [1,3]тиазино[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола. Показано, что данные соединения могут быть перспективными для изучения их биологической активности, в частности, противогрибковой активности.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов. Достоверность и новизна основных выводов диссертации не вызывает сомнения. Они базируются на достаточно большом объеме экспериментальных данных, хорошо воспроизводимых и согласующихся между собой. Индивидуальность и структура полученных соединений подтверждены с привлечением современных физико-химических методов исследования, таких как ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектроскопия, рентгеноструктурный и элементный анализ.

В целом диссертация Рыбаковой А.В. является законченным научным исследованием. Содержание диссертационной работы с достаточной полнотой отражено в автореферате и представлено в публикациях. Диссертация апробирована на конференциях разного уровня.

К соискателю имеются следующие замечания и вопросы.

Замечания. Некоторые предложения диссертации содержат достаточно тривиальные высказывания. Например, «Алкилирование по атому серы представляет собой реакцию, в результате которой алкильная группа связывается с атомом серы» (стр. 82), а также «Так как индуцированное поле в случае ароматических протонов усиливает приложенное поле, то такие протоны вследствие сильного дезэкранирования, вызываемого вращением π -электронов, поглощают в значительно более слабом поле» (стр. 106). На схемах 2.12 и 2.13 (стр. 82 и 83) имеются ошибки в нумерации и опечатки в структурных формулах (приведена неверная резонансная структура аллильного карбокатиона с зарядом на винильном атоме углерода и др.).

Необходимо также отметить, что работа явно выходит за рамки стандартной кандидатской диссертации. Ее чрезмерный объем (225 стр.) затрудняет работу по выявлению сильных и слабых сторон проведенного исследования.

Вопросы. 1. Предпринимались ли попытки получить продукт реакции дегидроаскорбиновой кислоты с 1 эквивалентом тиосемикарбазида?

2. Возможно ли участие ДМСО в процессах алкилирования (схема 2.12)?

3) Как проводился контроль за ходом реакций, оптимизировались ли условия?

Заключение. Указанные замечания не снижают общего благоприятного впечатления от диссертационной работы, которая хорошо доступна для научной общественности – ее результаты докладывались на отечественных и международных конференциях, опубликованы в ведущих периодических изданиях.

По объему выполненной работы, ее научному уровню, актуальности, научной новизне и значимости результатов диссертационная работа Рыбаковой А.В. отвечает требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней»,

предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Рыбакова Анастасия Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв заслушан и утвержден на заседании кафедры органической химии ИЕН УрФУ, протокол № 12 от 20 мая 2016 г.

Сосновских Вячеслав Яковлевич,
заведующий кафедрой органической
химии Института естественных наук
Уральского федерального
университета, доктор химических
наук, профессор.

Адрес: 620000, г. Екатеринбург, пр.
Ленина 51, Институт естественных
наук, Уральский федеральный
университет; эл. адрес:
vy.sosnovskikh@urfu.ru



[Handwritten signature]

Сосновских В.Я.