

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» д.х.н., профессора Теренина В.И. на диссертационную работу Подольниковой Анны Юрьевны «Синтез гетероконденсированных и линейно связанных систем на основе пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

В настоящее время исследования в области синтеза гетероциклических соединений, содержащих различные гетероатомы (азот, кислород, серу) получают все большее распространение, что обусловлено в первую очередь фармакологическим интересом к таким структурам. В современной химии гетероциклических соединений важное значение имеют соединения, которые благодаря своему строению могут служить синтонами труднодоступных гетероциклов, содержащих различные, легко модифицируемые функциональные группы. Известно, что среди производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов синтезированы соединения, проявляющие различные виды биологической активности. Кроме того, 1,2,4 триазины используют в качестве аналитических реагентов, красителей. Кандидатская диссертационная работа А.Ю.Подольниковой посвящена разработке методов синтеза новых производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов и различных конденсированных систем на их основе. Актуальность диссертационной работы не вызывает сомнений, так как она касается развития гетероциклической химии с получением новых гетероциклических соединений различных классов, которые могут обладать биологической активностью.

Квалификационное исследование изложено в классических традициях и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения собственных результатов, экспериментальной части, списка цитируемой литературы и заключительных выводов. Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста, включает 61 схему, 28 рисунков и библиографию из 171 литературной ссылки.

Во введении автор дает обоснование важности и актуальности научного направления, в рамках которого выполнено данное исследование.

Изложению собственных данных предпослан литературный обзор, который состоит из трех основных частей. Обзор включает научную литературу за последние 15 лет. Первая часть посвящена изложению наиболее общих методов синтеза производных 1,2,4-триазина и гетероконденсированных систем на их основе. Во второй части

проанализирована реакционная способность этих гетероциклических систем. В третьей части рассмотрены полезные свойства производных 1,2,4-триазина, в первую очередь их биологическая активность.

Исследование включает в себя синтез на основе 4-амино-6-*трет*-бутил-3-тиоксо-1,2,4-триази-5(2H)-она ряда описанных ранее производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина (эфиров, амидов, нитрилов 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6H-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты, их тиоаналогов, а также трициклического 3-*трет*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H),11(10H)-диона). При этом, синтез нитрилов и эфиров был усовершенствован. Как указывает автор, для увеличения выхода и сокращения времени реакции синтез проводили в условиях микроволнового излучения.

Замещенный по положению 9 3-*трет*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H),11(10H)-дион удалось получить взаимодействием нитрила и амида 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6H-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты с уксусным ангидридом в уксусной кислоте. Показано, что образующийся трициклический продукт может быть проацилирован уксусным ангидридом по атому азота N-10.

Показано, что кипячение замещенных и незамещенных по положению 9 3-*трет*-бутил-6H,10H-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H),11(10H)-дионов с пентасульфидом фосфора в среде пиридина приводит к замещению оксогрупп на тиоксогруппы с выделением 3-*трет*-бутил-9-R-6H,10H-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H),11(10H)-дитионов).

Поскольку в щелочной среде тиоксогруппа в положении 11 может находиться в таутомерной меркаптоформе, это позволило автору провести ее нуклеофильное замещение на гидразогруппу. Полученные гидразинопроизводные были использованы для дальнейших превращений. Было установлено, что их взаимодействие с нитритом натрия в ортофосфорной кислоте приводит к азидопроизводным, тогда как в полифосфорной кислоте в результате реакции замыкается новый тетразольный цикл, но одновременно идет гидролиз тиоксогруппы и образуются 3-*трет*-бутил-9-R-13H-тетразоло[1'',5'':3',4']пиримидо[5',6':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4] триазин-4-оны.

Установлено, что при взаимодействии трициклических гидразинопроизводных с муравьиной кислотой протекает формилирование по атому азота гидразогруппы без образования нового цикла. Реакция гидразинопроизводных с ароматическими альдегидами приводит к гидразонам, при этом в условиях реакции идет гидролиз тионной группы.

Показана возможность алкилирования тиоксогруппы в положении 11 при использовании алкилгалогенидов и эфиров галогензамещенных кислот.

При попытке получить гидразид из эфира 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты был выделен продукт гидролиза и декарбоксилирования - 7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-он. Автором показана возможность формилирования этого соединения по аминогруппе и замещения аминогруппы на гидроксильную группу через диазопроизводное.

Конденсацией 7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она с 1,2-дикетонами (диацетил, дибензоил) автором синтезированы новые производные 3-*трет*-бутил-4-оксо-9*H*-имидазо[1',2':2,3]пиразоло [5,1-*c*][1,2,4]триазина.

7-Амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-он, а также 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновая кислота и ее производные были изучены в реакциях конденсации с различными ароматическими альдегидами. В результате была синтезирована серия шиффовых оснований.

Реакцией 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитрила с пентасульфидом фосфора получен N-(3-*трет*-бутил-4,8-дитиоксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)амид метадиитофосфорной кислоты.

Автору не удалось синтезировать 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбгидразид и показать возможность его использования для создания 1,2,4-триазинового цикла. Но возможность такой конденсация была показана на примере реакции гидразида (акрид-9-он-10-ил)уксусной кислоты с диацетиллом и дибензоилом в уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония.

В результате проведенного исследования получено 40 новых гетероконденсированных соединений, содержащих триазиновый, пиразольный, тетразольный, имидазольный циклы. Следует отметить, что для доказательства их строения автор использует широкий спектр современных физико-химических методов: ИК-, УФ-, ЯМР ¹H- и ¹³C-спектроскопию, масс-спектрометрию. В ряде случаев для доказательства строения полученных веществ использовался встречный синтез.

Оценивая представленную диссертацию, следует сказать, что она не лишена недостатков. Работа содержит достаточно значительное количество опечаток и неудачных выражений. Так, например, на стр. 63 и 67 «выхода реакции», на стр. 81 «дуплет протонов». На стр. 11 используется термин «карбеновая N-H группа». Что это такое?

Присутствуют опечатки в названиях соединений, в нумерации схем. Например, неправильно указано положение оксогруппы и тиоксогруппы в производных пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина. На стр. 66 «7-амино-3-*трет*-бутил-5-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбгидразид», на стр. 84 «этил 7-амино-3-*трет*-бутил-5-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты», «этил 7-амино-3-*трет*-

бутил-5-тиоксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновую кислоту», «7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитрил». Однако в этих соединениях оксо- и тиоксогруппы находятся в четвертом, а не в пятом положении гетероцикла.

Получение 3-*трет*-бутил-13*H*-тетразоло[1",5":3',4']пиримидо[5',6':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4] триазин-4-она 18 и формильного производного 3-*трет*-бутил-11-гидразинопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тиона 19 отражено не на схеме 2.12 (стр. 50), а на схемах 2.13 (стр.51) и 2.14 (стр.54) соответственно. На схеме 2.12 представлен синтез азидопроизводных 16 и 17.

Непонятная номенклатура применяется для названия эфиров карбоновых кислот. Например, метиловый эфир 1,2,4-триазин-5-карбоновой кислоты назван «метил 1,2,4-триазин-5-карбоновой кислотой» (стр. 11), этиловый эфир 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты назван «этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислотой» (стр. 31 и 89).

На стр. 30-31 описан микроволновый синтез исходных соединений. Однако в экспериментальной части отсутствуют сведения об этом эксперименте.

Вызывает сомнение строение соединения 34 (стр. 67) и соединений 41,42 (стр. 79), а также механизм их образования, предложенный диссертантом (стр. 80). В спектрах ЯМР ¹N отсутствуют сигналы алифатических протонов. По-видимому, для установления строения этих соединений следует получить данные РСА.

Указанные замечания не снижают уровень выполненной квалификационной работы.

Результаты, полученные в работе, могут представлять интерес для специалистов, работающих в области химии азотистых гетероциклов, материал диссертационной работы может быть использован при чтении курсов по химии гетероциклических соединений.

По материалам диссертации опубликовано 5 статей из списка научных журналов ВАК, тезисы 12 российских и международных конференций, которые достаточно полно отражают основное содержание диссертации и результаты исследования. Автореферат полностью отражает основное содержание и выводы диссертации, а также новизну и практическую значимость проведенного исследования.

Представленная квалификационная работа соответствует паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия, поскольку в ней проведено «исследование структуры и исследование реакционной способности органических соединений», «осуществлен направленный синтез соединений с новыми структурами», проведено «выделение и

очистка новых соединений» и «развитие рациональных путей синтеза сложных соединений».

На основании вышеизложенного можно утверждать, что по актуальности, новизне полученных результатов, их достоверности и доказательности диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Подольникова Анна Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент
Доктор химических наук (специальность
02.00.03 – органическая химия), профессор,
профессор кафедры органической химии
Московского государственного университета
имени М.В.Ломоносова

Теренин Владимир Ильич

25.03.2016 г.

Почтовый адрес: 119991, Москва,
Ленинские горы, д.1, стр.3, ГСП-1,
МГУ, химический факультет
vter@org.chem.msu.ru
8(495) 939-35-18

Подпись Теренина Владимира Ильича заверяю
Декан химического факультета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Московский государственный
университет имени М.В.Ломоносова»
академик РАН, профессор



Лукин

119991, г.Москва, Ленинские горы,
д.1, стр.3, ГСП-1, МГУ,
химический факультет
8(495) 939-35-71