



УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор - проректор по научной работе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» профессор

Н. С. Кирабаев



ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», на диссертационную работу Подольниковой Анны Юрьевны на тему «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.

Диссертационная работа Подольниковой А.Ю. посвящена исследованию методов синтеза и химическим превращениям пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов.

Актуальность выбранного диссертантом направления вытекает из известной, высокой и разнообразной биологической активности, которую проявляют гетероциклические системы, включающие в своем составе пиразольный и триазиновый фрагменты. Основная *цель работы* заключалась в отыс-

кании эффективных методов синтеза упомянутого выше гетероциклического ансамбля и гетероконденсированных систем на его основе.

Практическая значимость исследования заключается в разработке эффективных способов получения новых функционально замещенных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов и родственных им соединений, включающих фрагмент триазинового кольца.

Из наиболее важных *научных результатов*, полученных диссертантом, следует отметить следующие.

1. С помощью реакций диазотирования, формилирования, ацилирования и нуклеофильного замещения получены оригинальные 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины.
2. Разработаны методики получения ранее неизвестных имидазо[1',2':2,3]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов.
3. Впервые конденсацией 7-амино-8-*R*-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов с бензальацетоном получены 9-метил-7-фенил-12-*R*-пиримидо[2,3;2',3']пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-оны.
4. Улучшены методики получения некоторых пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов с использованием микроволнового синтеза.

Диссертация имеет стандартную структуру, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы.

Литературный обзор посвящён различным аспектам синтеза и реакционной способности 1,2,4-триазина и его производных, в том числе и конденсированных систем с иными гетероциклами. Охватывает данные за период 2002-2015 гг., включает 33 схемы и цитирует результаты 164 литературных источников. Логично систематизирован и даёт представление об уже имеющихся методах построения гетероциклов включающих фрагмент 1,2,4-триазина. Заканчивается описанием некоторых путей практического использования описанных систем. В целом, литературный обзор актуален, состав-

лен аккуратно, грубые опечатки и ошибки на схемах отсутствуют, хотя имеются некоторые стилистические погрешности.

Обсуждение результатов состоит из четырёх разделов в которых последовательно описывается синтез триазинов и пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов – основных объектов исследования, затем следует синтез гетероциклов на основе пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазиндионов и тионов, синтез 3-[(акрид-9-он-10-ил)метил]-1,2,4-триазинов и завершают основную часть реакции по аминогруппе 7-амино-3-*трет*-бутил-8-*R*-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинонов.

Первая часть обсуждения результатов логична, не вызывает вопросов при прочтении. Строение синтезированных соединений **2-8** надёжно доказано, либо спектральными методами, либо подтверждается совпадением физико-химических характеристик образцов с описанными в литературе.

Вторая часть описывает внутримолекулярные гетероциклизации, как правило, с вовлечением амино- и амидной групп в исходных **2-8**, а также замену оксогруппы на тиоксо в продуктах гетероциклизации. В ряд превращений были вовлечены гидразины пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тионов **14, 15**. Была проведена замена гидразинной функции на азидную, последующая циклизация азидов до тетразолов **18, 33**, исследованы реакции образования гидразонов, ацильных производных и др. Осуществлено алкилирование тиолов **11, 12, 26, 27**, показано, что реакция протекает региоспецифично.

Третья достаточно короткая глава описывает синтез 1,2,4-триазинов **31** и **32** на основе производных акридина.

В заключительной части обсуждения результатов приводятся данные о возможности декарбоксилирования 7-аминопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (**3**) и описываются модификации по аминогруппе продукта декарбоксилирования **35**.

Большая часть диссертации (89-120 стр.) приходится на последнюю главу, экспериментальную часть, в которой Автором аккумулированы данные физико-химических методов исследования синтезированных соединений: т. пл., описание ^1H и ^{13}C ЯМР спектров, УФ, ИК и масс-спектров, данные элементного анализа. Приведённые прописи дают представление о методах, использованных Подольниковой А. Ю., для синтеза того или иного продукта, спектральные доказательства предложенных структур в большинстве случаев заслуживают доверия. Тем не менее, в экспериментальной части встречается много неточностей и опечаток.

Замечания.

1. Вызывает удивление, каким образом Автору удалось изложить информацию более чем 160 публикаций на 20 страницах Литературного обзора.
2. Не ясен, и Автор никак этого не объясняет, выбор именно *трет-*бутильного заместителя для синтеза исходного триазина **2** и всех его производных.
3. Местами обсуждение результатов написано не вполне грамотным научным языком (таких замечаний много и цитировать их в отзыве не имеет смысла). На схемах имеются несистематические обозначения (например, T), в ряде случаев используется непоследовательная нумерация соединений. Показательный пример обнаруживается на стр. 85, где приводится синтез соединения **34** (Схема 2.28), в тексте выше оно же имеет номер **49**, а ниже оно же описывается, как желтое кристаллическое вещество **48**.
4. Доказательства строения пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина **13** недостаточны. В частности, локация тиоксогруппы в 4-ом положении (почему не в 11?) на основании данных одних только ИК-спектров и одномерных спектров ЯМР кажется не убедительной.
5. Механизм образования примидинового цикла в соединении **9** давно известен и приводить на схеме 2.7а не актуально. Учитывая, что в гетероциклическом каркасе молекулы находятся шесть атомов азота, строение пирими-

до[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина **9** необходимо было подтвердить с привлечением методик ЯМР на ядрах азота. Это замечание относится и ко многим другим, описанным в диссертации, соединениям (например, каркасы тетрациклов **18** и **33** (схема 2.13) состоят из девяти атомов азота).

6. Структура соединения **34** (схема 2.15а) ошибочна (отсутствует как заряд на четвертичном атоме азота, так и противоион к нему) и, на наш взгляд, бездоказательна. Существуют ли примеры подобных превращений в литературе? Если да, то Автор должен привести корректную формулу продукта **34** и ссылки.

7. Механизм образования азометинов (Схема 2.23а) может являться предметом обсуждения на студенческих семинарах, но не в кандидатских диссертациях.

8. Сложно говорить о присутствии или отсутствии депрессии температуры плавления в образцах смешения соединений **35** (стр. 71), если в экспериментальной части указана т.пл. > 300 °С.

9. В тексте диссертации Автор не уделил внимания механизму замены нитрильной группы в пиразолотриазине **4** на тиоксо. Возможно, этот недостаток можно будет восполнить на защите.

10. Структура ряда синтезированных диссертантом гетероциклов нуждается в более строгом доказательстве нежели УФ, ИК, ¹H ЯМР спектры и данные масс-спектрометрии. Это связано, как с небольшим количеством атомов водорода в объектах исследования, так и с наличием множества функциональных групп. По крайней мере, следовало бы привести данные спектров ¹³C для всех новых соединений.

11. Несколько замечаний имеется по автореферату диссертации. Кажется излишним приводить экспериментальные подробности синтезов (кипятили столько-то часов, фильтровали и т.п. стр. 8, 11, 13). Кроме этого, подача материала выиграла, если бы на всех схемах были приведены выходы продуктов реакции.

Отмеченные недостатки хотя и носят существенный характер, и нуждаются в исчерпывающих ответах на защите, но в целом не могут изменить выводов, приведённых в финальной части этого отзыва.

Полученные экспериментальные данные о новых методах трансформации [1,2,4]триазинов могут быть использованы в спецкурсах по органической химии и химии гетероциклических соединений, читаемых на химических факультетах российских университетов, а практические результаты – в научной работе организаций, исследующих свойства гетероциклов (ИОХ РАН им Н. Д. Зелинского, ИОХ СО РАН, ИНЭОС им. А. Н. Несмеянова РАН, Институт химии Саратовского ГУ, НИИ ФОХ Южного федерального университета, Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, РУДН и др.).

Содержание четырёх статей Подольниковой А.Ю. по материалам диссертации в реферирующихся наукометрическими базами данных журналах, полностью отвечает основной тематике исследования – химии замещённых и конденсированных [1,2,4]триазинов. Автореферат диссертации отражает основные положения работы.

Проверка текста диссертации при помощи программы «Антиплагиат» (<http://www.antiplagiat.ru/>) показала невысокое количество заимствований в тексте - степень оригинальности составила более 80% (заключение системы «Антиплагиат» прилагается). Основная доля заимствований приходится на кандидатскую работу Костиной Марии Витальевны «Гетероциклизация замещённых 1,2,4-триазинов: синтез и свойства».

В целом, диссертация написана на приемлемом научном уровне, что говорит об Авторе, как о сложившемся ученом. Таким образом, можно заключить, что по актуальности, новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационное исследование Подольниковой А.Ю. соответствует требованиям пп. 9, 10, 11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъ-

являемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Подольникова Анна Юрьевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв ведущей организации на диссертацию Подольниковой А.Ю. составлен к.х.н., доцентом кафедры органической химии РУДН, Зубковым Ф.И., рассмотрен и утвержден на заседании кафедры органической химии РУДН 25 февраля 2016 года, протокол № 0200-15-04/09.

Доцент кафедры
органической химии РУДН,
к.х.н., доцент

Ф. И. Зубков

И.о. заведующего кафедрой
органической химии РУДН,
к.х.н., доцент

Е. А. Сорокина

Декан факультета физико-
математических и естественных
наук РУДН, д.х.н., профессор



Л. Г. Воскресенский

117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
факультет физико-математических и естественных наук
тел. 8 495 955 07 57
e-mail: fzubkov@sci.pfu.edu.ru

Подписи руки доцентов Ф. И. Зубкова и Е. А. Сорокиной заверяю

Учёный секретарь
Учёного совета РУДН, профессор

