

ОТЗЫВ

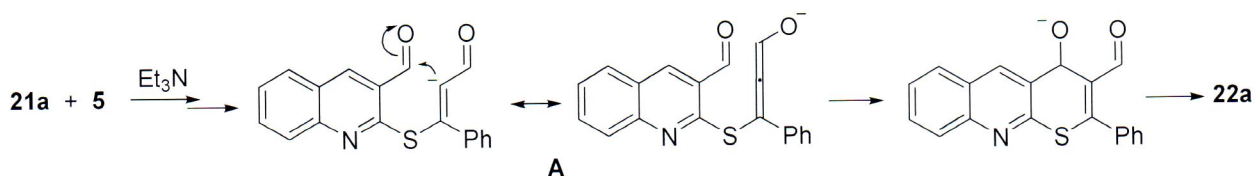
на автореферат **Скрыльниковой Марии Алексеевны** «Новые методы синтеза и свойства производных триазолов, тетразола и хинолина», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа М.А. Скрыльниковой посвящена разработке общих методов синтеза и исследованию биологической активности триазоло- и тетразолотиадiazепинов, а также тиопиранохинолинов – конденсированных гетероциклических молекул, содержащих несколько фармакофорных фрагментов и пригодных для дальнейшей модификации. Имеется немало примеров лекарственных препаратов - производных 1,2,4-триазола, тетразола, хинолина. Также известно, что семичленные гетероциклы, включая тиазепины, действуют как блокаторы кальциевых каналов и применимы в качестве сердечно-сосудистых препаратов (дилтиазем, клетиазем и сиратиазем). Логично ожидать, что синтез аннелированных гетероциклических систем, включающих новую комбинацию биологически активных ядер, позволит получить соединения с комплексной, а возможно новой, фармакологической активностью. С этой точки зрения, актуальность исследования М.А. Скрыльниковой не вызывает сомнений.

В рамках диссертационной работы впервые проведено систематическое изучение закономерностей взаимодействия 3-фенилпроп-2-иналя с 4-амино-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолами и 1-амино-1Н-тетразол-5-тиолом. Установив на начальном этапе исследований, что конденсация 3-фенилпроп-2-иналя с 4-амино-5-Н-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолами и последующая катализируемая основанием циклизация промежуточных альдиминов приводит к образованию смеси изомерных триазолотиадiazина и триазолотиадiazепина, диссертантка приступает к разработке селективных методов синтеза указанных соединений и преуспевает в этом. Несложная модификация альдиминов – восстановление C=N связи – дает продукты, склонный к селективной циклизации в целевые [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадiazины. Далее автор находит и условия селективного синтеза [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадiazепинов из тех же исходных веществ, предварительно превратив 3-фенилпроп-2-иналь в альдимин путем обработки *трет*-бутиламином. Эффективно проблему селективности диссертантка решает и при изучении взаимодействия 3-фенилпроп-2-иналя с 1-амино-1Н-тетразол-5-тиолом, предлагая надежные методы синтеза тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадiazинов и тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадiazепинов. Для доказательства структуры полученных соединений использовались не только физико-химические методы исследования, включая рентгеноструктурный анализ, но и встречный синтез, что придает дополнительную ценность работе. Успешно справилась М.А. Скрыльникова и с синтезом тиопирано[2,3-*b*]хинолинов, установив, что конденсация 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида и альдиминов на его основе с 3-фенилпроп-2-иналем протекает как tandemный процесс присоединения по Михаэлю/реакции Морита-Бейлиса-Хиллмана. Практическую значимость работе придает факт обнаружения у части синтезированных соединений существенной активности в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1). Это говорит о том, что исследование было выполнено не напрасно.

По автореферату возникли следующие вопросы и замечания:

- 1) Предпринимались ли попытки снятия пиранильной защиты в соединении **16** и его последующей циклизации ?
- 2) Не вполне понятен механизм, представленный на схеме 21. На мой взгляд, атака тиолятиона на фенилпропиналь дает интермедиат типа **A**, склонный к внутримолекулярной нуклеофильной атаке на альдегидную группу:



Высказанные замечания носят дискуссионный характер и ни в коей мере не оспаривают достоинства и научную значимость впечатляющего по объёму и содержанию диссертационного исследования.

Достоверность представленных результатов сомнений не вызывает. Работа Скрыльниковой Марии Алексеевны выполнена на высоком теоретическом и экспериментальном уровне с привлечением современных физико-химических методов исследования органических соединений (ЯМР спектроскопии, включая корреляционные методики, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа), а также методов компьютерного прогнозирования биологической активности и ее экспериментального *in vitro* исследования. По материалам диссертационной работы опубликовано пять статей в высокорейтинговых международных журналах и представлено 5 докладов на конференциях международного и всероссийского уровня.

Таким образом, по актуальности темы, поставленным задачам, научной новизне и практической значимости, а также личному вкладу автора представленная диссертация Скрыльниковой Марии Алексеевны на тему: «Новые методы синтеза и свойства производных триазолов, тетразола и хинолина» **полностью соответствует** требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в последней ред.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Скрыльникова Мария Алексеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Заведующая кафедрой органической химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет», доктор химических наук, 02.00.03 – Органическая химия (новый шифр – 1.4.3. Органическая химия), профессор

Гулевская Анна Васильевна

Почтовый адрес: 344090 г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 7, химический факультет ЮФУ
Телефон: +7 (928) 1972078

Адрес электронной почты: agulevskaya@sfedu.ru



Личную подпись Гулевской А.В. заверяю

Декан химического факультета
Южного федерального университета
Распопова Е.А.

17.01.2024 г.

Я, Гулевская Анна Васильевна, составитель настоящего отзыва согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.383.01 и их дальнейшую обработку в соответствии с требованиями Минобрнауки РФ.