

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ  
ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
(ИОХ РАН)

Ленинский пр., д. 47, Москва, 119991  
Тел. (499)137-29-44  
E-mail: SECRETARY@ioc.ac.ru  
http://zioc.ru

ОКПО 02699435, ОГРН 1027700304323  
ИНН/КПП 7736029435/773601001

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального  
государственного  
бюджетного учреждения  
науки Институт  
органической химии им.  
Н.Д. Зелинского РАН  
д.х.н., чл.-корр. РАН



Терентьев А.О.

«15» апреля 2025 г.

15.04.2025 № 12104 – 329.1/2171-01

На № \_\_\_\_\_

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Головиной Ольги Вячеславовны «Синтез 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов и их реакции с электрофильными агентами», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Синтез азолотриазинов с динитрометильной группой в 1,3,5-триазиновом фрагменте представляет значительный интерес, поскольку они потенциально могут выступать в роли доноров NO, проявлять противоопухолевую и противовирусную активность и быть использованы как энергоемкие материалы. Однако до настоящего времени полинитрометильные производные [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов описаны не были.

Гетероциклическая система [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазина является азааналогом пурина и представляет интерес в качестве базовой структуры для синтеза многих биологически активных соединений. Цикл

[1,2,4]триазоло[1,3,5]триази́на зарекомендовал себя как ценный «строительный блок» при создании противоопухолевых и противовирусных препаратов, гербицидов, иммунодепрессантов, и т.п., а введение динитрометильного фрагмента могло бы существенным образом модифицировать профиль его биологической активности и расширить синтетические возможности.

Наличие нескольких неравноценных нуклеофильных центров в динитрометильных производных [1,2,4]триазоло[1,3,5]триази́нов открывает, с одной стороны, широкие возможности для синтеза разнообразных производных в реакциях с электрофильными агентами, а, с другой стороны, во многих случаях ставит проблему селективности таких превращений, что, в первую очередь, объясняется ограниченностью накопленных знаний о реакционной способности [1,2,4]триазоло[1,3,5]триази́новой системы.

Таким образом, диссертационная работа О.В. Головиной, посвященная синтезу и исследованию превращений 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триази́нов, несомненно является **актуальной**.

Представленная на отзыв работа изложена на 154 страницах машинописного текста, содержит 22 рисунка, 114 схем и 6 таблиц. Диссертация построена классическим образом и состоит из списка использованных сокращений, введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы, насчитывающего 215 источников.

Во **введении** О.В. Головина обосновывает актуальность и научную новизну направления исследования, обозначает его цель и задачи, которые должны быть решены для достижения поставленной цели.

В **литературном обзоре** обобщены публикации по основным синтетическим подходам к формированию системы [1,2,4]триазоло[1,3,5]триази́на с использованием в качестве базовых структур 1,2,4-триазола и 1,3,5-триази́на, рассмотрены способы получения динитрометил-1,3,5-триази́нов и их химические свойства, а также биологическая активность производных динитрометил-1,3,5-триази́нов и [1,2,4]триазоло-



[1,3,5]триазинов.

Из представленного в данном разделе материала следует, что значительный потенциал биологической активности производных динитрометил-1,3,5-триазинов и [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов делает их интересными при разработке новых лекарственных препаратов.

**Вторая глава** диссертации посвящена обсуждению полученных результатов. Для получения [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов с динитрометильным фрагментом О.В. Головиной было предложено использовать ранее неописанные 2-диалкиламинозамещенные (ди)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазины, и был разработан их метод синтеза. О.В. Головиной был проведен подбор синтонов и условий реакции для аннелирования 1,2,4-триазольного цикла к 1,3,5-триазину. Показано, что реакция идет в две стадии с выделением промежуточных этоксиалкилиденовых и *N*-ацильных производных. В результате получен ряд динитрометильных производных [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов, в том числе в виде цвиттер-ионов.

Еще одним направлением исследования О.В. Головиной было изучение поведения полученных 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов в реакциях с электрофилами, в качестве которых были использованы различные акцепторы Михаэля, алкилирующие агенты и формальдегид.

В этой главе также приведена первая стадия биологических испытаний на противоопухолевую активность для ряда синтезированных О.В. Головиной соединений.

**Научная новизна** исследования заключается в том, что О.В. Головиной разработан метод синтеза 5-динитрометилзамещенных [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов путем термической циклизации этоксиалкилиденовых и *N*-ацильных производных.

Показано, что в реакции с 2,4-дигидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазином ортомуравьиный и ортоуксусный эфиры выступают не только как одноуглеродные синтоны при построении 1,2,4-триазольного цикла, но и как *N*-этилирующие агенты.

Впервые показано, что сопряженное присоединение калиевых солей к акцепторам Михаэля, а также алкилирование 5-динитрометил[1,2,4]-триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов протекает не по динитрометильной группе, как это обычно бывает в ряду динитрометильных соединений, а по триазольному фрагменту с образованием цвиттер-ионных структур.

Выяснено, что 7-диалкиламинозамещенные 5-динитрометил[1,2,4]триазоло-[4,3-*a*][1,3,5]триазины в кислой и щелочной средах трансформируются в 5-диалкиламинопроизводные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-она в результате отщепления динитрометильной группы и протекания перегруппировки Димрота.

**Практическая значимость** результатов, полученных О.В. Головиной, заключается в разработке эффективных методов получения и выявления закономерностей построения новых производных 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов, которые могут выступать в качестве базовой структуры для различных химических превращений. Кроме того, при изучении биологической активности синтезированных соединений для двух из них обнаружена выраженная цитотоксическая активность в отношении нейробластомы человека SH-SY5S и Т-клеточного лимфобластного лейкоза Jurkat. Для этих соединений, рекомендуется дальнейшее изучение противоопухолевой активности *in vivo*.

**Третья глава** (экспериментальная часть) включает методики синтеза всех соединений, данные физико-химических методов анализа, подтверждающие их строение и достоверность полученных результатов в целом, а также методики биологических испытаний.

**В заключении** приведены выводы по диссертации, соответствующие представленному материалу и отражающие наиболее важные полученные результаты.

К представленной на отзыв работе имеется ряд замечаний и пожеланий.

1. Литературный обзор не имеет общего названия.
2. В литературном обзоре недостаточно процитированы работы последних

лет (2008-2024 гг), между тем, беглый поиск в SciFinder дает более 20 оригинальных статей по синтезу и свойствам триазолотриазинов, особенно [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов.

3. На наш взгляд, доказательства строения цвистер-ионных соединений **6a-d** и **8** с локализацией протона на триазиновом цикле не совсем убедительны. Уширенный синглет 3H (**6a-d**) и 5H (**8**) может относиться к протонированной форме концевой NH<sub>2</sub>-группы в гидразиновом фрагменте. Для более точного доказательства локализации протона следовало снять спектры ЯМР <sup>15</sup>N этих соединений и их предшественников или провести РСА исследования.
4. Следовало бы объяснить на основании каких данных был сделан вывод о существовании соединений **9a-d** в (*E*) – конфигурации относительно экзоциклической двойной связи C=N.
5. В обсуждении результатов ничего не сказано о наличии данных РСА для соединения **12a** и не приведено их обсуждение, хотя в экспериментальной части они приведены.
6. Учитывая нетривиальный результат алкилирования калиевых солей динитрометильных производных **11a-d** не по динитрометильной группе, а по циклической системе, и учитывая тот факт, что направление алкилирования солей динитрометильных соединений в значительной степени зависит от катиона и растворителя, следовало бы более подробно изучить эту реакцию с широким варьированием противоиона, растворителя и т.д.
7. Схема 53 (стр. 33) и схема 55 (стр. 34) дублируют синтез соединений **129** и **130**, каковые на второй схеме обозначены **136** и **137** соответственно.
8. На схеме 27 (стр. 94) и схема 28 (стр. 96) одни и те же соединения **12a-d** приведены с разной локализацией протона.

Необходимо отметить, что замечания носят частный характер и не умаляют общих достоинств проделанной работы. Диссертация О.В. Головиной выполнена на высоком научном уровне и представляет собой законченное исследование в области органической химии. Предлагаемые

автором методы исследования хорошо обоснованы, корректны и согласуются с тенденциями и современными требованиями к исследованию такого типа объектов, что обеспечивает высокую достоверность полученных в работе результатов. По теме диссертации опубликованы 3 статьи в рецензируемых научных журналах из списка ВАК и 7 тезисов докладов. Материалы работы докладывались на всероссийских и международных конференциях.

Диссертация хорошо оформлена и написана ясным языком. Формулировка и содержание выводов соответствует главным достижениям диссертации. Автореферат аккуратно оформлен, полностью отражает содержание диссертации и соответствует требованиям ВАК РФ.

Результаты диссертационной работы Головиной О.В. могут представлять интерес как для фундаментальной науки, так и для прикладных исследований в области создания новых фармакологически ориентированных соединений, а также могут быть использованы и в методологических целях в таких научных и образовательных учреждениях как Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, а также многими другими организациями.

### **Заключение о работе**

Считаем, что диссертационная работа Головиной Ольги Вячеславовны является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решены важные задачи органической химии. Защищаемые положения и выводы обоснованы, а поставленные в диссертации цели достигнуты. По актуальности, научной новизне, достоверности, практической значимости и объему выполненных исследований диссертационная работа «Синтез 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов и их реакции с электрофильными агентами» соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от



24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор – Головина Ольга Вячеславовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Материалы диссертационной работы О.В. Головиной и отзыв были заслушаны и утверждены на заседании Лаборатории ароматических азотсодержащих соединений ИОХ РАН 15 апреля 2025 года (протокол № 516).

Отзыв составили:

гл.н.с., заведующий Лаборатории ароматических азотсодержащих соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского (ИОХ РАН), доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия) Далингер Игорь Львович (E-mail: [dalinger@ioc.ac.ru](mailto:dalinger@ioc.ac.ru), тел. +7 (499) 135-53-39)

ст.н.с. Лаборатории ароматических азотсодержащих соединений ФГБУН ИОХ РАН, кандидат химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия) Шкинева Татьяна Константиновна (E-mail: [shkineva@ioc.ac.ru](mailto:shkineva@ioc.ac.ru), +7 (499) 135-53-39)

н.с. Лаборатории ароматических азотсодержащих соединений ФГБУН ИОХ РАН, кандидат химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия) Корманов Александр Васильевич (E-mail: [kormanov@ioc.ac.ru](mailto:kormanov@ioc.ac.ru), +7 (499) 135-53-39)

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского  
Российской академии наук (ИОХ РАН)  
119991, Москва, Ленинский проспект, 47  
Телефон: +7 (499) 137-29-44  
E-mail: [secretary@ioc.ac.ru](mailto:secretary@ioc.ac.ru)  
Сайт: [www.zioc.ru](http://www.zioc.ru)

Подпись И.Л. Далингера, Т.К. Шкиневой, А.В. Корманова заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.

Коршевец И.К.

15.04.2025 г.

