

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.377.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РФ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 13 мая 2025 г. № 8

о присуждении Головиной Ольге Вячеславовне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов и их реакции с электрофильными агентами» по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 11.03.2025 г. (протокол заседания № 4) диссертационным советом 24.2.377.03, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет» Министерства науки и высшего образования РФ, 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244, приказ № 105/нк от 11.04.2012.

Соискатель Головина Ольга Вячеславовна, 09 марта 1982 года рождения, в 2004 году окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный университет», где ей была присуждена квалификация Химик по специальности «Химия».

С 2010 года по 2013 год обучалась в очной аспирантуре государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный технический университет» по научной специальности 02.00.03. Органическая химия.

С 2012 года и по настоящее время работает в должности ведущего инженера и по совместительству в должности старшего преподавателя кафедры «Газопереработка, водородные и специальные технологии» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования "Самарский государственный технический университет" Минобрнауки РФ.

Научный руководитель – Бахарев Владимир Валентинович, доктор химических наук, доцент, профессор Высшей биотехнологической школы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет».

Официальные оппоненты: **Чернышев Виктор Михайлович**, д.х.н., профессор РАН, главный научный сотрудник Центра энергетических технологий, лаборатории катализа Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Сколковский институт науки и технологий»; **Аверина Елена Борисовна**, д.х.н., профессор, старший научный сотрудник кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», дали **положительные отзывы на диссертацию**.

Ведущая организация – **Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук», г. Москва**, в своем положительном отзыве, подписанном д.х.н., гл. н. с., заведующим Лабораторией ароматических азотсодержащих соединений Далингером Игорем Львовичем, к.х.н., ст. н.с. лаборатории ароматических азотсодержащих соединений Шкиневой Татьяной Константиновной, к.х.н., н.с., лаборатории ароматических азотсодержащих соединений Кормановым Александром Васильевичем и утвержденном директором, д.х.н., чл.-корр. РАН Терентьевым Александром Олеговичем, указала, что тематика работы является актуальной и представляет интерес как для фундаментальной науки, так и для прикладных исследований в области создания новых фармакологически ориентированных соединений, что делает ее практически значимой.

Соискатель имеет 16 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 10 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об

опубликованных работах. Суммарный объем опубликованного материала – 14.63 печатных листа, из них 4.28 печатных листа – **личный вклад** автора.

Основные работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях:

1. Golovina, O.V. Synthesis and structure elucidation of novel 5-dinitromethyl-7-alkylamino[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,3,5]triazines / O.V. Golovina, V.V. Bakharev, E.V. Golovin, V.E. Parfenov, P.A. Slepukhin // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – *V.* 54. – N 29. – P. 3858–3861.

2. Головина, О.В. Особенности реакции Михаэля в ряду ([1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-5-ил)динитрометанидов / О.В. Головина, В.Е. Парфенов, П.А. Слепухин, Д.В. Хакимов, А.Б. Шереметев, В.В. Бахарев // *Химия гетероцикл. соед.* – 2022. – *Т.* 58. – № 10. – С. 506–513.

3. Головина, О. В. Неожиданное направление алкилирования 7-замещенных (динитро)-([1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-5-ил)метанидов аллил- и бензилбромидом / О.В. Головина, А.К. Ширяев, В.В. Бахарев // *Химия гетероцикл. соед.* – 2023. – *Т.* 59. – № 8. – С. 587–593.

На диссертацию и автореферат поступило 9 положительных отзывов:

1. Отзыв ведущей организации. Замечания: 1. Литературный обзор не имеет общего названия. 2. В литературном обзоре недостаточно процитированы работы последних лет (2008-2024 г.г.), беглый поиск в с SciFinder дает более 20 оригинальных статей по синтезу и свойствам триазолотриазинов, особенно [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов. 3. Доказательства строения цвитер-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 NH₂-группы в гидразиновом фрагменте. Для более точного доказательства локализации протона следовало снять спектры ЯМР ¹⁵N 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 и схема 55 дублируют синтез соединений **129** и **130**, каковые на второй схеме обозначены **136** и **137** соответственно. 8. На схемах 27 и 28 одни и те же соединения **12a–d** приведены с разной локализацией протона.

2. Отзыв официального оппонента, д.х.н., профессора РАН Чернышева В.М. Замечания: 1. В тексте диссертации не уделяется достаточного внимания вопросам безопасности при работе с нитросоединениями. Большинство полученных веществ содержат эксплозофорные группы. Но в тексте диссертации не удается найти комментарии о потенциальной опасности работы с этими веществами и необходимых мерах предосторожности. 2. Обсуждение синтеза динитрометил-замещенных триазоло-триазинов из гидразинотриазинов носит констатирующий характер, без попыток объяснения причин пониженной реакционной способности исходных веществ и наблюдаемого влияния динитрометильной группы на направленность циклизации. Эти вопросы могут иметь важное фундаментальное значение и им следовало уделить большее внимание в диссертации. 3. Автору не удалось реализовать реакции электрофилов с участием динитрометильной группы. Пытался ли автор ввести в реакции с электрофилами 1-алкил-5-динитрометилтриазолотриазины, возможно в более жестких условиях? 4. В диссертации отсутствуют количественные данные о кислотно-основных свойствах, полученных динитрометил-замещенных триазолотриазинов. Константы ионизации оказались бы весьма полезны для объяснения особенностей поведения этих соединений в средах с различной кислотностью, например, в реакциях с акцепторами Михаэля. 5. В экспериментальной части иногда встречаются ошибки в аналитических данных. Например, брутто-формула и элементный анализ соединения **12b** не соответствуют предложенной структуре, хотя спектры ЯМР соответствуют.

3. Отзыв официального оппонента, д.х.н., профессора Авериной Е.Б. Замечания: 1. Для более полной картины достижений в исследуемой области в литературном обзоре следовало бы сделать краткий вывод о том, какие из

описанных реакций наиболее эффективны в качестве препаративных методов синтеза целевых производных [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазины. Было бы полезно в обзоре для ключевых процессов привести механизмические схемы, поясняющие, как происходит гетероциклизация. Также в разделах 1.2. и 1.3 для большого количества данных приводится ссылка на докторскую диссертацию Бахарева В.В., которая была защищена в 2008 г. (не в 2006!), а не на опубликованные статьи в журналах. 2. Требуется комментарий по поводу соотношения реагентов при получении аминозамещенных триазинов **4a–d** и соответствующих гидразинов **5a–d** и **7**: почему использовали 1.2 экв. амина, но 5 экв. более нуклеофильного гидразина на одну MeO-группу соед. **3** и **4**, была ли оптимизация? (стр. 60-61). 3. Может ли автор пояснить причину эффективности смеси спиртовых растворителей (*n*-бутанол – этиленгликоль) в реакции циклизации с образованием [1,2,4]триазоло-[1,3,5]триазинового фрагмента, а также необходимости использования в этой реакции именно калиевых солей, а не цвиттер-ионных динитрометильных производных триазина? 4. В ряде случаев в реакциях 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов с электрофилами (реакция Михаэля, реакция с формальдегидом) наблюдаются довольно низкие выходы продуктов взаимодействия по N1-положению триазольного цикла. Проводился ли анализ реакционных смесей на предмет образования альтернативных региоизомеров, тем более что в реакциях с алкилбромидами происходило образование двух региоизомеров (по N1- и N2-центрам триазольного цикла)? 5. Считается, что наличие электроноакцепторных заместителей в гетероциклической системе и увеличение числа атомов азота способствует более легкому протеканию перегруппировки Димрота. С чем связана в данном случае повышенная устойчивость 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов к этой перегруппировке? 6. В автореферате и диссертации имеются опечатки и погрешности оформления.

4. Отзыв к.х.н., доцента Астахова А.М. (ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева», г. Красноярск). Замечания: 1. В автореферате и др. публикациях автора говорится о цвиттер-ионном строении некоторых полученных соединений. Например, для соединения **25a** приводится формула с локализацией

положительного заряда цвиттер-иона на одном из атомов азота триазольного фрагмента молекулы. На каком основании был сделан такой вывод, непонятно. В статьях автора вопрос строения соединений рассматривается более детально и можно предположить, что цвиттер-ионная структура (с указанной локализацией зарядов) принята исходя из значений длин связей в молекуле по данным РСА. Однако если обратиться к представленным данным по длинам связи соединения **25a** (CCDC 1919406), то можно предположить иное местонахождение положительного заряда в цвиттер-ионе. Прежде всего, следует отметить, что значения длин связей в [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазиновом гетероцикле **25a** не отвечают точно значениям типичных одинарных или двойных связей, т.е. в системе наблюдается сопряжение с делокализацией электронной плотности. Даже длина связи $C^7-C^1(NO_2)_2$, 1.420(2) Å (здесь и далее нумерация атомов приведена в соответствии с данными cif-файла из CCDC 1919406) заметно короче, чем длина простой одинарной связи C–C. Например, в присоединенном к гетероциклу алифатическом фрагменте этой же молекулы длина связи C–C составляет 1.493(3) Å. Тем не менее, исходя из сравнительных значений длин связей можно попытаться построить классическую валентную формулу, считая более короткие связи двойными, а более длинные, одинарными. Связь $Me_2N^5-C^5$ имеет длину 1.328(3) Å и записана автором как одинарная. Хотя она явно короче, чем соседняя связь C^5-N^4 (1.350(4) Å) в триазиновом фрагменте, принятая в авторской формуле за двойную связь. Также длина связи N^5-C^5 несколько меньше, чем связи C^3-N^3 (1.336(3) Å) связывающей атом углерода триазинового фрагмента с атомом азота триазолового фрагмента и тоже считающаяся автором двойной. Но при этом ещё более короткая связь C^3-N^4 (1.310(3) Å) почему-то в авторской формуле записана одинарной. Таким образом, исходя из полученных методом РСА значений длин связей, локализация положительного заряда цвиттер-ионной структуры должна быть на атоме азота диметиламинного фрагмента. Аналогичная ситуация наблюдается и для других соединений, строение которых однозначно установлено РСА в рецензируемой работе: **28b** (CCDC 2250436) и **29c** (CCDC 2250437).

5. Отзыв к.х.н., доцента Деева С.Л. (ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург).
Замечания: 1. В автореферате не обсуждается использование методов ЯМР

спектроскопии. Поэтому возникает вопрос об использовании 1D ^{15}N и 2D ^1H – ^{15}N HMBC экспериментов для характеристики 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов, которые относятся к полиазотистым гетероциклам. Наличие этих данных важно с точки зрения доказательства строения полученных соединений, а также значимо для последующих исследований в этой области. 2. Среди алкилирующих агентов в работе не использован адамантил катион. Хотя такой эксперимент мог бы продемонстрировать поведение производных 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов в условиях реакций $\text{S}_{\text{N}}1$. 3. Каким образом было доказано строение цвиттер-ионных гетероциклов **12a–d**? Не протекала ли перегруппировка Димрота при действии 10% HCl на соединения **11a–d**?

6. Отзыв к.х.н., доцента Дьяченко В.С. (Волжский политехнический институт (филиал) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет», г. Волжский). Замечания: 1. Не понятно, зачем в списке публикаций указывать в заголовке «Журналы РИНЦ, патенты...», если патентов в списке нет. 2. Цитотоксическую активность новых соединений целесообразно было привести в сравнении со стандартом.

7. Отзыв д.х.н., профессора Гильманова Р.З. и к.х.н., доцента Ахтямовой З.Г. (ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технический университет имени А.Н. Туполева-КАИ», г. Казань). Замечания: 1. Многие полученные триазино-триазолы, содержащие динитрометильные фрагменты по структуре являются энергонасыщенными соединениями. Однако они никак не охарактеризованы ни по термической стабильности, ни по чувствительности.

8. Отзыв д.х.н., профессора Латыповой Э.Р. и к.х.н., доцента Тухватшина В.С. (ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа). Замечания: 1. Являются ли разработанные методы синтеза [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов, содержащих динитрометильный фрагмент, более эффективными, чем известные и используемые в настоящее время? Если да, то каким образом оценивалась эффективность? 2. Применялись ли для осуществления превращений наряду с калиевыми, к примеру, натриевые или литиевые соли? Каким образом это могло повлиять на выход целевых продуктов? 3. Не был ли предварительно проведен анализ биологической активности

синтезированных соединений с использованием компьютерных программ до проведения испытаний на цитотоксическую активность? 4. В тексте автореферата есть ряд неудачных выражений.

9. Отзыв д.х.н., профессора Илюшина М.А. (ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский технологический институт (технический университет)», г. Санкт-Петербург). Без замечаний.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации по диссертации проводился из числа специалистов, компетентных в области органической химии, химии азотосодержащих гетероциклов и полинитроароматических соединений, обосновывался их публикационной активностью и способностью дать профессиональную оценку новизны и научно-практической значимости рассматриваемого диссертационного исследования.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **установлено**, что взаимодействие 2-диалкиламинозамещенных 4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазинов с электрофильными одноуглеродными синтонами приводит к устойчивым этоксиалкилиденовым производным или продуктам *N*-ацилирования, которые в условиях реакции не трансформируются в производные [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазина.

- **разработан** метод синтеза 5-динитрометилзамещенных [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов путем термической циклизации этоксиалкилиденовых и *N*-ацильных производных. Выяснено, что 7-диалкиламинозамещенные 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазины, как в кристаллическом состоянии, так и в растворе существуют в виде цвиттер-ионов с отрицательным зарядом на динитрометильной группе и протоном при первом положении цикла 1,2,4-триазола.

- **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.

- **установлено**, что сопряженное присоединение калиевых солей 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов к акцепторам Михаэля

протекает не по динитрометильной группе, а по первому положению триазольного фрагмента с образованием цвиттер-ионных структур.

- **показано**, что алкилирование 7-диалкиламинозамещенных 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов протекает по первому и второму положениям 1,2,4-триазольного цикла с образованием цвиттер-ионных солей, в то время как в реакции гидроксиметилирования центром электрофильной атаки является только первое положение триазольного фрагмента.

- **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.

Теоретическая значимость работы заключается в расширении знаний о реакционной способности динитрометильных производных [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов, обладающих несколькими неравноценными нуклеофильными центрами. Полученные в настоящей работе данные о региоселективности аннелированных гетероциклов, содержащих динитрометильный фрагмент, послужат дальнейшему развитию теоретических представлений о реакции с электрофильными агентами и могут служить основой для создания новых функциональных производных.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики определяется тем, что разработан метода синтеза динитрометильных производных [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов. Синтезированные в ходе настоящего исследования динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазины могут выступать в качестве базовой структуры для различных химических превращений и представляют собой привлекательные объекты для биоскрининга. Обнаружена выраженная цитотоксическая активность у двух соединений в отношении нейробластомы человека SH-SY5Y и Т-клеточного лимфобластного лейкоза Jurkat.

Результаты работы могут быть использованы в других лабораториях, работающих в области органического синтеза и ароматических азотсодержащих соединений. В частности, на химическом факультете ФГБОУ ВО «Московский

государственный университет имени М.В. Ломоносова» (г. Москва), в ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН» (г. Москва), ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук» (г. Екатеринбург), «Волжский политехнический институт (филиал) ФГБОУ ВО „Волгоградский государственный технический университет“» (г. Волгоград), ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (г. Екатеринбург), ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» (г. Санкт-Петербург).

Оценка достоверности результатов исследования выявила: экспериментальные результаты получены с применением независимых физико-химических методов исследования с использованием комплекса сертифицированного оборудования, включающего ЯМР-спектрометр JEOL JNM ECX-400, автоматический CHNS-анализатор EuroVector EA-3000, спектрофотометр NicoletAvatar 360 ESP FT-IR, оснащенный приставкой НПВО SpecacDiamond ATR GS 10800-B, дифрактометр Xcalibur-3, **теория построена** на достоверных, воспроизводимых экспериментальных данных и современных методах квантово-химических расчетов и согласуется с общепринятыми теоретическими представлениями органической химии; **использовано** сравнение авторских данных с накопленной в литературе информацией по методам синтеза динитрометил-1,3,5-триазинов и [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов; **установлено**, что результаты, полученные автором при разработке метода синтеза 5-динитрометил-[1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов, и изучение их химических превращений под действием электрофильных агентов, не противоречат общепринятым теоретическим представлениям органической химии.

Личный вклад соискателя заключался в самостоятельном изучении и анализе литературных данных по теме исследования, планировании, проведении и оптимизации экспериментов, интерпретации спектральных и физических характеристик полученных соединений, подготовке публикаций. Все выводы, сделанные в работе, базируются на данных, полученных автором лично или при непосредственном участии.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические

замечания: существенных замечаний высказано не было.

Соискатель Головина О.В. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы, привела собственную аргументацию, а также согласилась с рядом замечаний.

На заседании 13.05.2025 г. диссертационный совет принял решение присудить Головиной О.В. ученую степень кандидата химических наук за вклад в химию нитрозамещенных полиазагетероциклов.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 22, против – 0.

Председатель
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета

13 мая 2025 г.



Климочкин Юрий Николаевич

Ивлева Елена Александровна