

ОТЗЫВ

на автореферат Головиной Ольги Вячеславовны
«СИНТЕЗ 5-ДИНИТРОМЕТИЛ[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-*a*][1,3,5]ТРИАЗИНОВ
И ИХ РЕАКЦИИ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ»

представленный на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности

1.4.3 – Органическая химия

Основное направление работы Головиной Ольги Вячеславовне посвящено разработке методов синтеза производных 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов и последующей их модификации различными алкильными фрагментами. При этом представленные в диссертации соединения являются новыми представителями *сим*-триазинов. Важно отметить, что аннелированные азоло[1,3,5]триазины можно рассматривать в качестве азааналогов пуриновых оснований, которые являются составной частью нуклеозидов и нуклеотидов, а также встречаются в составе некоторых коферментов. Все эти факты позволяют рассматривать различные азоло[1,3,5]триазины в качестве структуры с потенциальным биологическим действием. Важно подчеркнуть, что синтез данного класса соединений полезен с точки зрения создания структур с выраженным противоопухолевым действием, получению молекул обладающих противовирусной, гербицидной и другими видами активности. Таким образом, актуальность и практическая значимость представленной диссертации не вызывает сомнений.

Синтетическую часть работу можно условно можно разбить на два раздела. В первом разделе представлен синтез разнообразных представителей 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов, который основан на аннелировании азольного цикла к триазиновому фрагменту. При этом Головина О.В. проявила качества квалифицированного синтетика, подбирающего оптимальные условия при получении целевых азолоазинов. Одним из важных достижений в этой части работы является получение новых цвиттер-ионных гетероциклов **12a-d** из соответствующих калиевых солей **10a-d** и **11a-d**. Во втором разделе диссертационной работы уделено внимание реакции алкилирования калиевых солей 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов. Наряду с классическими реагентами, такими как бромистый аллил и бензилбромид, автор исследования использовал, в том числе не относящиеся к тривиальным для модификации гетероциклических систем по атому азота метилвинилкетон, метилакрилат и акрилонитрил. В результате были получены цвиттер-ионные структуры на основе 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов, содержащие алкильный фрагмент в азольном фрагменте. Для объяснения направления

алкилирования были привлечены расчетные методы, которые показали хорошую корреляцию с экспериментальными данными. Дополнительно Головина О.В. использовала формальдегид в качестве электрофильного реагента для структур **12a-d**, которые были превращены в соответствующие N-гидроксиметильные цвиттер-ионные соединения **32a-d**.

Исследование противоопухолевой активности полученных соединений позволило обнаружить две структуры из ряда N-алкильных производных 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов с умеренной активностью в отношении нейробластомы человека SHSYS5 (ИК50 = 82 мкМ) и Т-клеточного лимфобластного лейкоза Jurkat (ИК50 = 87 мкМ). Этот результат делает дальнейший поиск молекул, обладающих более высокой противораковой активностью в данном ряду гетероциклов целесообразным.

Вопросы и 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** (Схема 6)?

В целом работа является законченным исследованием и представляет собой существенный вклад в химию азолазинов, а представленные вопросы и замечания не влияют на полученные результаты и выводы.

Таким образом, диссертационная работа «Синтез 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов и их реакции с электрофильными агентами», по актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости соответствует требованиям пп. 9, 10 и 14 «положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), а

также пп. 11, 12, 12¹ и 13 (в редакции Постановления Правительства РФ от 25.01.2024 № 62), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор – Головина Ольга Вячеславовна – заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – «Органическая химия».

Кандидат химических наук, доцент кафедры
органической и биомолекулярной химии
ФГАОУ ВО «Уральского федерального
университет имени первого Президента
России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, ул.
Мира 19,

E-mail: deevsl@yandex.ru



С.Л. Деев

Подпись Деева С.Л. заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета



В.А. Морозова

31 MAR 2025

