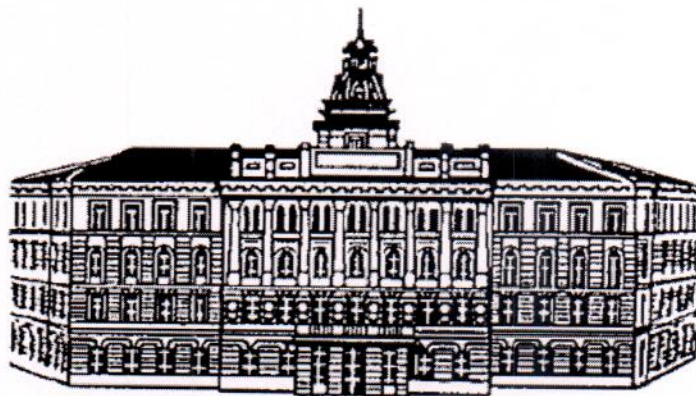




**Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет)**

190013, Санкт-Петербург: Московский пр., 24-26/49 литера А
Тел.: +7 (812) 494-92-45, E-mail: office@spbti.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Головиной Ольги Вячеславовны на тему:

**” 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

Актуальность работы. Гетероциклическая система [1,2,4]триазоло [1,3,5]триазины является азааналогом пурина, производные которого представляют интерес в качестве базовой структуры для синтеза многих биологически активных соединений. Следовательно, тематика исследования является актуальной как с целью обогащения методологии и возможностей тонкого органического синтеза, так и для решения задач, связанных с поиском новых биологически активных соединений в ряду 5-динитрометил [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов.

Цель работы заключалась в разработке метода синтеза [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов, содержащих динитрометильный фрагмент, и изучении их химических превращений под действием электрофильных агентов.

Для достижения поставленной цели Головиной О. В. необходимо было решить ряд задач:

- обобщить литературу по теме исследования;
- разработать методы синтеза динитрометил[1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов;
- изучить реакции солей динитрометил[1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов с акцепторами Михаэля;
- изучить регионаправленности алкилирования солей динитрометил[1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов;
- исследовать перегруппировки в ряду динитрометил[1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов;
- выявить биологическую активность отдельных соединений в ряду динитрометил[1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов.

Научная новизна работы заключалась в том, что:

- впервые синтезированы производные [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазина с динитрометильным фрагментом в триазиновом цикле путем термической циклизации этоксиалкилиденновых и *N*-ацильных производных гидразино-1,3,5-триазинов.

Практическая значимость работы заключалась в разработке метода синтеза динитрометильных производных [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов и обнаружении выраженной цитотоксической активности у двух соединений в отношении нейробластомы человека SH-SY5S и Т-клеточного лимфобластного лейкоза Jurkat.

Во **введении** диссертантом обоснована актуальность работы, поставлена цель и определены задачи работы.

В **литературном обзоре** автором рассмотрены основные синтетические подходы по формированию системы [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазина с использованием в качестве базовых структур 1,2,4-триазола и 1,3,5-триазина, рассмотрены способы получения динитрометил-1,3,5-триазинов и их химические свойства, а также биологическая активность производных динитрометил-1,3,5-триазинов и [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов.

В начале **главы обсуждения результатов** диссертации Головиной О. В. было описано получение ранее неописанных в литературе 2-диалкиламинозамещенных 4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазинов и 2,4-дигидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина. Полученные вещества были использованы автором для синтеза 5-динитрометил-7-диалкиламино [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов. Для выяснения положения протона в полученных цвиттер-ионных солях был проведен квантово-химический расчет относительных энергий продуктов реакции протонирования аниона 7-диметиламино-5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазина по различным реакционным центрам. Оптимизацию проводили с использованием метода B3LYP/6-31G(d) в программном пакете Gaussian 09 при учете сольватации водой в модели PCM.

Наличие в структуре 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов нескольких неэквивалентных нуклеофильных центров дало возможность диссертанту изучить регионаправленность взаимодействия полученных соединений с электрофилами, в качестве которых были использованы различные акцепторы Михаэля, алкилирующие агенты и формальдегид. В результате было получено ряд соединений, строение которых было предсказано квантово-химическими расчетами и подтверждено экспериментально.

В заключительной части химического исследования 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов диссертант показал, что названные вещества гидролитически неустойчивы и при кислотном или щелочном катализе трансформируются в [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-оны в результате протекания перегруппировки Димрота.

12 полученных в работе соединений прошли первую стадию биологических испытаний на противоопухолевую активность с целью поиска перспективных кандидатов для дальнейших исследований. 2 из них, проявившие наиболее выраженный цитотоксический эффект, были рекомендованы для дальнейшего изучения противоопухолевой активности *in vivo*.

В экспериментальной части диссертации Головиной О. В., вероятно, были описаны методики получения синтезированных в работе веществ.

Выводы Головиной О. В. по результатам исследований представляются обоснованными.

Считаю, что по уровню и объему проведенных исследований и по значимости полученных результатов диссертация Головиной Ольги Вячеславовны полностью отвечает требованиям ВАК Министерства науки высшего образования РФ к кандидатским диссертациям, а ее автор Головина Ольга Вячеславовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 — Органическая химия.

Доктор химических наук,
профессор кафедры химии и технологии
органических соединений азота
СПбГТИ(ТУ)
2.6.12 – Химическая технология топлив
и высокоэнергетических веществ



/Илюшин М.А./

Подпись	Илюшина М.А.
Начальник отдела	В.А. Прохорова

