

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора химических наук, главного научного сотрудника Чернышева Виктора Михайловича

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

Актуальность избранной темы диссертации

В диссертации О.В. Головиной представлена разработанная автором методология синтеза ранее недоступных [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов путём аннелирования триазольного цикла к триазиновому на основе реакций 4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазинов с ортоэфирами и производными карбоновых кислот. Также исследованы особенности строения полученных соединений и их реакционная способность по отношению к некоторым электрофильным реагентам.

Полинитроалкильные производные азинов и азолов представляют интерес не только как высокоэнергетические соединения, но и как потенциальные доноры монооксида азота. Это делает их перспективными объектами для биомедицинских исследований, включая разработку новых лекарственных средств, таких как вазодилататоры, антитромботические, противовоспалительные и противоопухолевые препараты.

Поскольку гетероциклическая система [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазина может рассматриваться в качестве азааналога пурина, её полинитрометильные производные представляют значительный интерес для медико-биологических исследований. Однако до работ соискателя динитрометилзамещённые [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазины оставались неизученными.

В связи с этим диссертационное исследование О.В. Головиной обладает высокой актуальностью как в практическом, так и в теоретическом аспектах.

Научная новизна и значимость полученных результатов

Наиболее значимым достижением диссертационного исследования является разработка метода синтеза и получение первых представителей 5-динитрометил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов. Данный результат закладывает фундамент для комплексного исследования нитроалкильных производных этой гетероциклической системы.

Особый интерес для развития методологии синтеза конденсированных систем представляют полученные автором данные о закономерностях реакций циклизации этоксиметилиденовых и ацильных производных 2-диалкиламино-4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазинов. Уникальность этих соединений

обусловлена наличием лабильной и эксплозифорной динитрометильной группы, что делает полученные результаты перспективными для разработки методов синтеза разнообразных высокоазотистых конденсированных гетероциклических систем с полинитроалкильными заместителями на основе реакций гетероциклизации их гидразиновых производных.

Важное фундаментальное значение имеют полученные данные о таутомерном строении 5-динитрометил-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазинов. Обнаружение цвиттерионного характера их молекул в растворах позволило объяснить особенности реакционного поведения этих соединений при взаимодействии с электрофильными реагентами. Особого внимания заслуживают выявленные закономерности реакций динитрометилтриазолотриазинов с акцепторами Михаэля, формальдегидом и алкилгалогенидами. Автором установлено, что эти реакции приводят к образованию продуктов N-алкилирования вместо ожидаемых продуктов C-алкилирования. Эти результаты существенно расширяют современные представления о реакционной способности конденсированных азагетероциклов, содержащих C-N кислотные полинитроалкильные фрагменты.

Таким образом, результаты диссертационного исследования имеют важное значение для развития методологии синтеза и понимания взаимосвязей между строением и реакционной способностью полинитроалкильных производных азагетероциклов.

Практическая значимость полученных результатов

В практическом аспекте динитрометилзамещенные [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазины, полученные в ходе диссертационного исследования, представляют особый интерес как перспективные объекты для биомедицинских исследований. Это обусловлено их способностью выступать в качестве потенциальных доноров оксида азота. Важно отметить, что в работе была выявлена выраженная цитотоксическая активность ряда синтезированных соединений в отношении клеточных линий нейробластомы человека и лимфобластного лейкоза. Помимо биологической активности, динитрометилзамещенные [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазины могут представлять интерес в качестве химических реагентов для конструирования более сложных гетероциклических систем, а также как прекурсоры для синтеза высокоэнергетических соединений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

Основные положения и выводы диссертации обоснованы комплексом экспериментальных данных и анализом литературных источников. Эксперименты

выполнены на высоком методическом уровне с применением современного научного оборудования. Структура синтезированных соединений достоверно установлена методами спектрального анализа, включая ЯМР-спектроскопию (в том числе гетероядерные корреляционные эксперименты) и ИК-спектроскопию, а также подтверждена рентгеноструктурным анализом. Дополнительное обоснование полученных результатов обеспечено квантово-химическими расчетами. Материалы диссертации опубликованы в рецензируемых научных журналах, что свидетельствует о признании их значимости научным сообществом.

Публикации и апробация работы

Результаты диссертационного исследования опубликованы в форме трёх статей в рецензируемых научных журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, что полностью соответствует требованиям пункта 11 «Положения о присуждении ученых степеней». Дополнительная апробация полученных результатов осуществлена в виде семи докладов на российских и международных научных конференциях.

Анализ публикаций автора, представленных в автореферате, подтверждает, что они в полной мере отражают основное содержание диссертационной работы и раскрывают ключевые положения проведённого исследования.

Соответствие паспорту специальности

Содержание диссертации полностью соответствует паспорту химической отрасли науки специальности 1.4.3 «Органическая химия», в частности, по следующим пунктам:

1. Выделение и очистка новых соединений.
3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.
7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Структура и содержание работы

В литературном обзоре (глава 1) систематизированы описанные в литературе сведения о методах синтеза 1,2,4-триазоло-1,3,5-триазинов и их биологической активности, а также о методах синтеза, химических свойствах и биологической активности динитрометил-1,3,5-триазинов, которые служили базовыми исходными соединениями для разработки синтеза 5-динитрометил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов в диссертационном исследовании. Обзор насчитывает 158 литературных источников, включая работы, опубликованные в течение последних десяти лет.

Во второй главе диссертации обсуждаются результаты экспериментальных исследований автора, направленных на поиск путей циклизации

алкоксиметилиденовых и ацильных производных 4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазинов с образованием динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазинов. Установлено, что наличие динитрометильной группы значительно затрудняет аннелирование триазольного цикла к триазиновому, в отличие от субстратов, не содержащих этой группы. Автором выполнен обширный объем экспериментальной работы для подбора оптимальных условий синтеза целевых соединений. Показано, что, несмотря на возможность образования изомерных продуктов, циклизация протекает региоселективно с участием атома азота триазинового цикла, расположенного вблизи динитрометильной группы. Структура синтезированных триазолотриазинов достоверно подтверждена методами гетероядерной корреляционной спектроскопии ЯМР и рентгеноструктурным анализом. С помощью методов квантовой химии исследована таутомерная структура полученных 5-динитрометил-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазинов. Установлено, что в полярных средах эти соединения существуют преимущественно в цвиттерионной таутомерной форме.

Значительное внимание в диссертационном исследовании уделено реакциям полученных динитрометилтриазолотриазинов с электрофилами – акцепторами Михаэля, формальдегидом, алкилгалогенидами. Оказалось, что все эти реакции не затрагивают углерод динитрометильной группы, как ожидалось, а приводят к образованию продуктов алкилирования атомов азота триазольного цикла. Таким образом, реакционная способность 5-динитрометил-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазинов по отношению к электрофилам существенно отличается от динитрометилзамещенных триазинов и других ранее описанных азагетероциклов.

В диссертации также исследована возможность перегруппировки Димрота триазоло[4,3-а]триазинов в триазоло[1,5-а]триазины – реакция, характерная для данных гетероциклических систем. Установлено, что перегруппировка действительно протекает как в основной, так и в кислой средах, однако сопровождается потерей динитрометильной группы.

Кроме того, в данной главе приведены результаты биологических испытаний синтезированных соединений на противоопухолевую активность. Два соединения продемонстрировали выраженную и селективную цитотоксичность в отношении раковых клеточных линий.

В третьей главе рассмотрены методики проведения экспериментов, а также представлены аналитические характеристики полученных веществ.

В качестве наиболее сильных сторон диссертации следует отметить: успешное решение проблемы региоселективного аннелирования триазольного цикла к триазиновому фрагменту посредством циклизации гидразинотриазинов, содержащих высоколабильную динитрометильную группу;

раскрытие существенного синтетического потенциала динитрометилзамещенных триазолотриазинов, подтвержденное синтезом широкого ряда их производных; демонстрацию высокой перспективности полученных соединений для биологических исследований, что подтверждается их выраженной противораковой активностью.

Замечания и вопросы по диссертации:

1. К сожалению, в тексте диссертации не уделяется достаточного внимания вопросам безопасности при работе с нитросоединениями. Описаны эксперименты с тринитрометаном, тринитрометил- и динитрометилзамещенными полиазотистыми гетероциклами. Большинство полученных веществ содержат эксплозифорные группы. Но, к сожалению, в тексте диссертации не удастся найти комментарии о потенциальной опасности работы с этими веществами и необходимых мерах предосторожности.
2. Обсуждение синтеза динитрометилзамещенных триазолотриазинов 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, по мнению оппонента, им следовало уделить большее внимание в диссертации.
3. Удивительно, что 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. К сожалению, в диссертации отсутствуют количественные данные о кислотно-основных свойствах полученных динитрометилзамещенных 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.

Важно подчеркнуть, что приведенные замечания не снижают достоверности и значимости основных результатов и выводов диссертационного исследования.

Заключение

Диссертация Головиной Ольги Вячеславовны «Синтез 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов и их реакции с электрофильными агентами» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение комплексной научной задачи синтеза, исследования строения и реакционной способности динитрометил-[1,2,4]триазоло

[1,3,5]триазинов. Решение этой задачи имеет важное значение для развития методологии синтеза и понимания взаимосвязей «структура - свойства» полинитроалкильных производных азаетероциклов. Диссертационная работа по новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов полностью удовлетворяет требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), а её автор, Головина Ольга Вячеславовна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 «Органическая химия».

Официальный оппонент
доктор химических наук,
по специальности 02.00.03
«Органическая химия»,
доцент, профессор РАН,
главный научный сотрудник
Центра энергетических технологий
автономной некоммерческой
образовательной организации
высшего образования
«Сколковский институт
науки и технологий»

 Чернышев Виктор Михайлович

14.04.2025

Почтовый адрес:
121205, г. Москва,
Большой бульвар д.30,
стр.1, территория инновационного центра «Сколково»
тел.: 8-903-437-2403
e-mail: chern13@yandex.ru

Подпись д.х.н.,
главного научного сотрудника
Чернышева В.М. заверяю

РУКОВОДИТЕЛЬ УДЕЛА
КАДРОВОГО АДМИНИСТРИРОВАНИЯ

