

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Головиной Ольги Вячеславовны на тему:
«Синтез 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-а][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

Гетероциклическая система [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазина является азааналогом пурина, производные которого являются неотъемлемой частью нуклеозидов и нуклеотидов, входят в состав некоторых коферментов, представляют интерес в качестве базовой структуры для синтеза многих биологически активных соединений.

В динитрометильных производных [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов имеется нескольких неравноценных нуклеофильных центров, что открывает широкие возможности для синтеза разнообразных производных в реакциях с электрофильными агентами. Так же ограниченность накопленных знаний о реакционной способности [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазиновой системы ставит проблему селективности таких превращений.

Известно достаточно много различных подходов к синтезу [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов, основанных на формировании либо пяти-, либо шестичленного цикла, либо двух циклов одновременно. Однако до настоящего времени полинитрометильные производные [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов описаны не были.

Научная новизна исследований заключается в синтезе производных [1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазина с динитрометильным фрагментом в триазиновом цикле путем термической циклизации этоксиалкилиденовых и N-ацильных производных гидразино-1,3,5-триазинов.

Головиной О.В. 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.

Особенно в теоретическом и практическом аспекте важное значение имеет изучение реакции взаимодействия 2,4-дигидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина с орто-эфирами. При нагревании в среде ортомуравьиного эфира автором был выделен [7-(2-(этоксиметилен)гидразинил)-1-этил[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]динитрометанид 24а, а в случае ортоуксусного эфира получен [7-(2-(1-этоксиэтилиден)гидразинил)-3-метил-1-этил[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]динитрометанид 24б. 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. Большая синтетическая и аналитическая работа была проведена автором при изучении реакции Михаэля в ряду ([1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-5-ил)-динитрометанидов. В результате установлено, что

сопряженное присоединение калиевых солей 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазинов к акцепторам Михаэля протекает не по динитрометильной группе, а по первому положению триазольного фрагмента с образованием цвиттер-ионных структур. Автором впервые получены бетаиновые структуры -- динитрометаниды [1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазины, которые 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.

С целью предварительной оценки наиболее вероятного положения, по которому возможно алкилирование, были проведены квантово-химические расчеты энергий переходных состояний SN2 типа для реакции [7-(диметиламино)-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-5-ил]динитрометанид-аниона 11а с аллилбромидом в ДМФА. Результаты расчетов диссертантом подтверждены экспериментальными данными.

Автором получены интересные результаты при изучении еще одного электрофильного реагента в реакциях с динитрометильными производными [1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазинов. В качестве электрофила Головиной был исследован формальдегид. Установлено, что взаимодействие цвиттер-ионных солей 12а-d с формальдегидом протекает по нуклеофильному центру (положению N-1), как и калиевых солей 11а-d с акцепторами Михаэля и алкилирующими агентами, с образованием цвиттер-ионных продуктов.

Головиной О.В. предприняты попытки проведения перегруппировки Димрота [4,3-а]- в [1,5-а]-изомеры в водной среде в присутствии кислоты или основания. Установлено, что нагревание калиевых солей 11а-d в водном растворе щелочи (метод А) или цвиттер-ионных солей 12а-d с разбавленной соляной кислотой (метод В) приводит к гидролитическому отщеплению динитрометильной группы. При этом происходит перегруппировка Димрота, сопровождающаяся изменением сочленения триазинового и триазольного циклов, что приводит к образованию 5-диалкиламино[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7(3Н)-онов 33а-d.

Таким образом, динитрометильные производные триазолотриазинов гидролитически оказываются неустойчивыми, и при кислотном или щелочном катализе трансформируются в результате отщепления динитрометильного фрагмента и протекания перегруппировки Димрота в [1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7(3Н)-оны. Обнаруженные автором реакции расширяют арсенал функционализации гетероароматических динитрометанидов.

Строение полученных новых соединений доказано методами ИК-, и гетероядерной ЯМР-спектроскопии. Во всех соединениях полученные спектры идентичны. Структуры нескольких соединений подтверждены данными РСА.

Практическая значимость работы заключается в разработке метода синтеза динитрометильных производных [1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазинов, которые могут выступать в качестве базовой структуры для дальнейших химических превращений и представляют привлекательные

объекты для биоскрининга. Обнаружена выраженная цитотоксическая активность у двух соединений в отношении нейробластомы человека SH-SY5S и Т-клеточного лимфобластного лейкоза Jurkat.

Основные результаты диссертационной работы в достаточной степени опубликованы в печати, в том числе в журналах рекомендованных ВАК и международных рейтинговых изданиях.

Автореферат оформлен в соответствии с принятыми стандартами.

Замечания по автореферату:

- многие полученные триазино-триазолы, содержащие динитрометильные фрагменты по структуре являются энергонасыщенными соединениями. Однако они никак не охарактеризованы ни по термической стабильности, ни по чувствительности.

Однако, указанные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение: считаю, что диссертационная работа Головиной О.В. выполненная на актуальную тему: «Синтез 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазинов и их реакции с электрофильными агентами», представляет законченный научный труд, по критерию актуальности темы, научному уровню и новизне результатов исследований и практической значимости полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатской диссертации п.9 «Положение о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. №842, а ее автор, Головина Ольга Вячеславовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Заведующий кафедрой химии и технологии органических соединений азота, доктор химических наук, профессор Федерального государственного бюджетного образовательного Учреждения высшего образования – «Казанский Национальный исследовательский технологический университет»

Гильманов Руслан Замильевич
Кандидат химических наук, доцент той же кафедры

Ахтямова Зухра Галимулловна
420015 г. Казань, ул. К. Маркса, 68
Тел. 8-843-231-40-78
E-mail: r-z-gilmanov@rambler.ru
22.04.2025 г.

Подписи профессора Гильманова Р.З. и доцента Ахтямовой З.Г. заверяю:
Ученый секретарь КНИТУ



Р.З. Гильманов



З.Г. Ахтямова



Загидуллина И.А.