

ОТЗЫВ

Официального оппонента на диссертационную работу Головиной Ольги Вячеславовны «Синтез 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-а][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

Полиазотные гетероциклические системы играют важную роль в современном развитии химии и материаловедения. Различное сочетание азотсодержащих гетероциклов в одной молекуле позволяет ожидать получение соединений с ценными электронными свойствами и структурными параметрами, позволяющими использовать их в тонком органическом синтезе, медицинской химии и фармакологии, в дизайне высокоэнергоемких веществ, а также структур для применения в электронике и нелинейной оптике. К таким гетероциклическим системам, безусловно, относится [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазин, производные которого находят, например, применение при разработке высокоэффективных органических светоизлучающих диодов ближнего ИК диапазона. Комбинация триазинового и триазольного цикла с дополнительными эксплозифорными группами приводит к созданию высокоплотных высокоэнергетических структур с положительными энтальпиями образования и оптимальным сочетанием физико-химических параметров, которые могут служить основой высокоэнергоемких материалов нового поколения. Кроме того, [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазиновый скаффолд представляет собой биоизостерный аналог пурина, который является составной частью молекул ДНК и РНК, а также широко используется при конструировании лекарственных препаратов различного назначения. Следует также отметить, что замещенные [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазины, и в частности, их динитрометильные производные, относятся к структурам с несколькими нуклеофильными реакционными центрами, поэтому важной задачей является обеспечение хемо- и региоселективности их взаимодействия с электрофильными реагентами. Таким образом, тематика диссертационной работы Головиной О.В., посвященной синтезу и изучению реакционной способности [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов, содержащих динитрометильный фрагмент, является, безусловно, **актуальной**.

Диссертационная работа имеет классическую структуру и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, заключения, списка литературы, включающего 215 наименований. Диссертация изложена на 154 страницах, содержит 6 таблиц, 22 рисунка и 114 схем.

Во *Введении* автор обосновывает актуальность выполненного исследования, указывает его цель и задачи, демонстрирует научную новизну и практическую значимость полученных результатов, их апробацию.

Литературный обзор посвящен систематизации основных методов формирования [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинового скаффолда, рассмотрению способов получения динитрометил-1,3,5-триазинов и их химических свойств, а также анализу данных о биологической активности производных динитрометил-1,3,5-триазинов и [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов. Обзор состоит из трех основных разделов, первый из которых, наиболее обширный, включает сведения о получении производных [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов различными способами. Рассматриваются методы построения аннелированного триазинового цикла в реакциях amino-1,2,4-триазолов с различными одно-, двух- или трехатомными C-, C,N- и C-N-C-содержащими синтонами, а также внутримолекулярной циклизацией с участием заместителей триазольного цикла. В этом же разделе приводятся более редкие примеры реакций производных 1,3,5-триазина, в которых в результате внутри- или межмолекулярных циклизаций формируется 1,2,4-триазольный фрагмент, а также примеры реакций, в которых образуются оба гетероцикла из подходящих ациклических предшественников. Во втором разделе литобзора рассматриваются способы получения динитрометилзамещенных 1,3,5-триазинов из соответствующих тринитрометильных производных и дальнейшие превращения с участием нуклеофильного центра динитрометанидного фрагмента и других реакционных центров. В третий раздел включены данные о биологической активности динитрометилзамещенных производных 1,3,5-триазина и некоторых соединения ряда [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазина. Литературные данные тщательно систематизированы, что позволяет легко оценить новизну выполненной диссертантом работы и обоснованность проведенных исследований. На основании анализа литературы автор формулирует **цель работы**, которая заключается в разработке метода синтеза [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов, содержащих динитрометильный фрагмент, и изучении их химических превращений под действием электрофильных агентов.

Центральная часть диссертационной работы – глава «*Обсуждение результатов*» изложена в четырех основных разделах. В первом разделе описан синтез 5-динитрометил-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазинов, содержащих в положении 7 диалкиламиногруппу или фрагмент гидразина, на основе реакции циклизации соответствующих 4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазинов под действием карбоновых кислот, их ортоэфиров и других производных. Во втором разделе рассматриваются реакции 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазинов с различными электрофильными реагентами, такими, как акцепторы Михаэля, алкилирующие агенты и формальдегид.

Третий раздел посвящен изучению перегруппировки Димрота [1,2,4]триазоло[4,3-а]-[1,3,5]триазинов в термодинамически более стабильные [1,5-а]-изомеры. В заключительном разделе приводятся данные по скринингу цитотоксической активности ряда представителей полученных соединений с использованием МТТ теста.

В ходе выполнения диссертационного исследования О.В. Головиной был получен ряд новых важных и интересных результатов, которые определяют **Научную новизну и Практическую значимость работы**. В частности, впервые были получены серии новых производных [1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазина с динитрометильным фрагментом в триазиновом цикле. Диссертантка показала, что формирование [1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазинового скаффолда из неизвестных ранее 4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазинов и одноуглеродных синтонов протекает как двухстадийный процесс путем образования стабильных (триазинил)гидразонов или N-ацилгидразинов с производными карбоновых кислот и последующей внутримолекулярной циклизации этих интермедиатов с образованием конечного продукта. Следует отметить, что в диссертации получены редкие примеры устойчивых производных (триазинил)гидразинов, которые обычно в условиях реакции циклизации не выделяются. Тщательный подбор условий позволил автору региоселективно получить целевые производные [1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазина с хорошими препаративными выходами. В ходе изучения процессов, приводящих к образованию [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов, автор также обнаружил, что в реакции 2,4-дигидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина с ортоэфирами муравьиной и уксусной кислот неожиданно образуются продукты N1-этилирования триазольного цикла. К важным достижениям данной работы, безусловно, относится изучение реакционной способности производных [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов по отношению к электрофилам различной природы. Автор нашел новые необычные пути взаимодействия этих аннелированных гетероциклов с несколькими нуклеофильными центрами с акцепторами Михаэля, аллил/бензилбромиды или формальдегидом. Было убедительно доказано экспериментально и обосновано с использованием квантово-химических расчетов направление реакций, приводящее к преимущественной или исключительной атаке электрофилами по N1-положению триазольного цикла с образование соответствующих N1-производных [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов. Автору также удалось показать, что производные [1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазина с динитрометильным фрагментом в термических условиях образования аннелированного 1,2,4-триазольного цикла не подвергаются перегруппировке Димрота, однако в кислой или в щелочной среде такая перегруппировка протекает и сопровождается элиминированием динитрометильной группы. Изученные в диссертационной работе реакции образования производных [1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазина и их последующие превращения могут

рассматриваться как перспективные методы синтеза и функционализации аннелированных полизотных гетероциклов, представляющие интерес для получения новых соединений с практически значимыми свойствами.

Проведенные исследования вносят вклад в развитие **теоретических представлений** о реакционной способности полиазотных аннелированных гетероциклов на примере динитрометильных производных [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазины, содержащих несколько нуклеофильных центров различной природы. Полученные в настоящей работе данные о региоселективности взаимодействия таких гетероциклов с электрофильными реагентами могут послужить основой для направленного конструирования структур с усложнением углеродного скелета.

Экспериментальная часть содержит описание синтеза соединений, их спектральные и аналитические данные, а также характеристики используемых в работе приборов. Разработанные экспериментальные методики позволяют получать целевые соединения в необходимых количествах с высокой степенью чистоты. **Достоверность** полученных результатов обеспечена применением комплекса современных научных экспериментальных подходов, согласованностью с литературными данными, надежным доказательством строения всех соединений с использованием комплекса современных спектральных методов анализа (ИК-спектроскопии, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии, в том числе, с применением двумерных методик). Брутто-формулы всех новых соединений подтверждены элементным анализом. Кроме того, для ряда впервые полученных соединений выполнен рентгеноструктурный анализ.

Автор выполнил большой объем экспериментальной работы высокого уровня. Основное содержание изложенного в работе материала опубликовано в 3 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, индексируемых Web of Science и Scopus, а также в 7 тезисах докладов всероссийских и международных научных конференций. В результате анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Головиной О.В. можно заявить, что **цель работы достигнута** и все *запланированные задачи выполнены*. Принципиальных недостатков в работе Головиной О.В. нет. Замечания не затрагивают сущность работы, носят характер пожеланий или вопросов, а также касаются оформления работы.

- 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. (Методы синтеза и химические свойства динитрометил-1,3,5-триазинов) и

1.3 (Биологическая активность производных динитрометил-1,3,5-триазинов и [1,2,4]-триазоло[1,3,5]триазинов) 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.

- 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)

- Может ли автор пояснить причину эффективности смеси спиртовых растворителей (н-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?

- 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)?

- 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?

- В автореферате и диссертации имеются опечатки и погрешности оформления, например, фраза «Расчет относительных энергий...»; для тетранитрометана отсутствует ссылка на получение; для соед. **3** ошибочно указана ссылка [213]; при описании насыщенных гетероциклических фрагментов мультиплетность протонов CH₂-групп везде должна быть “м”, а не “т”, т.к. это спектры не первого порядка (соед. **25b-d**, **26b-d**, **27b-d**, и др.).

Несмотря на отмеченные замечания, диссертация представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу на актуальную тему. Научные результаты, полученные диссертанткой, имеют существенное значение для разработки с синтетических методов полиазотсодержащих гетероциклических соединений. Работа соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия в областях исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений; 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

Диссертационная работа Головиной О.В. по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости удовлетворяет всем требованиям (в том числе пп. 9-14), предъявляемым к кандидатским диссертациям «Положением о присуждении учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 г. № 1539; 26.10.2023 г. № 1786), а ее автор, **Головина Ольга Вячеславовна** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук

по специальности 02.00.03 – органическая химия,

профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза

Химического факультета МГУ

Аверина Елена Борисовна

Подпись Е.Б. Авериной заверяю:

И.о. декана Химического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова,

Профессор



Карлов Сергей Сергеевич

Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +74959393969; адрес электронной почты: elaver@med.chem.msu.ru

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,
Химический факультет

17 апреля 2025 г.