

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Воинкова Егора Константиновича «Азоло[5,1-с][1,2,4]триазины: способы построения и биологическая активность», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

**Актуальность темы исследования.** Гетероциклические соединения уже длительное время являются объектом повышенного интереса химиков-органиков, что обусловлено широчайшими возможностями их практического применения, и одной из важнейших характеристик этих соединений является их биологическая активность. С этой точки зрения, особое место в ряду гетероциклических соединений занимают азолы, азины, а также их конденсированные комбинации – азолоазины, в частности, азоло[5,1-с][1,2,4]триазины. В литературе имеются многочисленные сведения об антимикробной, антибактериальной, противоопухолевой, антиоксидантной, противовирусной активности азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. К этому классу соединений относится и широко применяющийся противовирусный препарат Триазавирин, рекомендованный Министерством Здравоохранения РФ для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ. Неудивительно, что синтезу азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов уделяется огромное внимание. Аннелирование 1,2,4-триазинового цикла к азольному фрагменту по типу [4 + 2] является одним из наиболее распространенных подходов к синтезу этого класса соединений. Одними из ключевых промежуточных соединений в рамках этого подхода являются двухуглеродные синтоны, в частности, нитроацетонитрил и этилнитроацетат, получение которых является самостоятельной и актуальной задачей. Несмотря на активное использование этих соединений (например, этилнитроацетат используется в синтезе уже упоминавшегося препарата Триазавирин), имеются определенные трудности, связанные с их невысокой стабильностью, довольно малоэффективными методами синтеза.

Таким образом, работа Воинкова Е.К., имеющая целью разработку методов синтеза и превращений азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, их предшественников, а также исследование биологической активности полученных гетероциклов, безусловно, выполнена в **весьма актуальной** области органической химии.

**Общая структура и апробация работы.** Представленная диссертация построена традиционно и состоит из введения, трех глав – литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка цитируемой литературы. Диссертация изложена на 152 страницах, содержит 118 схем, 48 таблиц, 30 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы содержит 175 наименований. Основное содержание диссертационного исследования изложено в 4 статьях в журналах, индексируемых библиографическими базами Scopus и Web of Science, определенных ВАК РФ. Полученные результаты были также доложены на 6 конференциях различного уровня, в том числе всероссийских и международных.

**Литературный обзор.** В первой главе представлены описанные в литературе основные подходы к синтезу производных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. При этом часть, описывающую собственно синтез азолотриазинов, предваряет краткий обзор существующих методов получения их ключевых полупродуктов – нитроацетонитрила и этилнитроацетата. Поскольку именно эти соединения используются и в самой диссертационной работе, такое построение литературного обзора представляется логичным. Автор сознательно ограничился рассмотрением только наиболее свежих и актуальных данных (с 2009 г.) и синтезом азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов с



использованием соединений-предшественников, схожих с нитроацетонитрилом и этилнитроацетатом. Учитывая значительный объем публикаций, посвященных получению азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, это ограничение выглядит разумным и обоснованным. Кроме того, в литературном обзоре отдельно рассмотрены данные по биологической активности азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. В целом, литературный обзор адекватно отражает текущее состояние исследований в этой области, позволяет сделать вывод об актуальности и перспективности выбранной автором темы и дает возможность сопоставить полученные автором результаты с уже известными данными.

**Содержание работы и её научная новизна.** Вторая глава диссертации посвящена обсуждению собственных исследований и содержит полученные автором результаты. Первоначально автором с учетом литературных данных была проведена оптимизация метода синтеза этилнитроацетата. В качестве базовой реакции было выбрано нитрование ацетоуксусного эфира смесью серной и азотной кислот, в ходе работы был подобран температурный режим реакции, соотношение и концентрация кислот. Надо отметить, что оптимизация завершилась получением этилнитроацетата в многограммовом масштабе (1 моль), что представляется весьма важным с точки зрения применения полученных результатов в промышленном синтезе. Таким же образом был разработан подход к синтезу второго ключевого полупродукта – стабильной калиевой соли нитроацетонитрила, и отдельными модельными экспериментами показана возможность её использования в реакциях Кневенагеля и азосочетания.

В дальнейшем автором было изучено применение калиевой соли нитроацетонитрила для синтеза 3-нитроазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-аминов. С этой целью азосочетанием 3-замещенных 1,2,4-триазол-5-аминов с солью нитроацетонитрила был получен целый ряд азолгидразонов, внутримолекулярная циклизация которых привела к целевым 3-нитроазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-аминам. В ходе этой работы была дополнительно проведена оптимизация условий реакции, обеспечившая возможность селективного получения одного из двух возможных региоизомеров, а также показана возможность проведения реакции без выделения промежуточных азолгидразонов. На следующем этапе исследований восстановлением нитрогруппы автором были получены диаминопроизводные азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. На основе этих соединений осуществлен синтез ранее не описанных трициклических аналогов природных пуринов – азоло[5,1-б]-6-азапуринов и азоло[5,1-б]-6,8-диазапуринов. Отдельно надо отметить разработанные автором методы синтеза 3-циано- и 3-карбэтоксизазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-аминов на основе малонодинитрила и циануксусного эфира.

Использование в качестве исходных соединений тех же 3-замещенных 1,2,4-триазол-5-аминов и этилнитроацетата позволило автору получить серию 3-нитроазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов, ряд из которых ранее описан не был. В результате восстановления синтезированных соединений дитионитом натрия были получены новые 3-аминоазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-оны. Кроме того, на примере одного из 3-аминоазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов продемонстрирована возможность проведения этих реакций без выделения промежуточного нитропроизводного, хотя и с несколько меньшим выходом. Была также проведена модификация полученных аминотриазолов. Так, их диазотирование и последующая обработка солей диазония водой привели к получению соответствующих 3-гидрокси-4-оксоазолотриазинов. К интересным результатам привела попытка ацилирования 3-аминоазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов. Благодаря наличию двух атомов азота, способных подвергаться ацилированию, реакция приводила к образованию смеси диацилированных продуктов, при этом более предпочтительным являлось ацилирование атома азота в положении 1 триазинового цикла. Тем не менее, в ходе работы



автором было обнаружено, что добиться получения исключительно 3-*N*-ацилированного соединения можно путем последовательной обработки реакционной смеси водным раствором аммиака и соляной кислотой.

В работе также была изучена биологическая (антибактериальная, антимикотическая, противовирусная) активность полученных соединений. Примечательно, что целый ряд протестированных азолазинов продемонстрировал антибактериальную активность в отношении возбудителя гонорей *N. gonorrhoeae*, превышающую активность препарата сравнения. Необходимо также отметить вирусингибирующую активность некоторых изученных соединений в отношении вируса гриппа. Большой интерес вызывает проведенное автором *in silico* исследование антигонококковой активности, в ходе которого была определена вероятная биологическая мишень, проведен молекулярный докинг активных азолазинов и показано, что его результаты коррелируют с экспериментальными данными.

Совокупность этих исследований и впервые проведенных превращений обеспечивает **научную новизну** работы. В частности, необходимо отметить впервые изученное автором взаимодействие калиевой соли нитроацетонитрила с 3-замещенными 1,2,4-триазол-5-аминами, приводящее к образованию ранее неизвестных 3-аминоазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов, а также их дальнейшую модификацию с образованием новых азолаза- и азолодизапуринов. Автором изучено взаимодействие 3-аминоазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов с ацилирующими агентами, выявлены факторы, влияющие на региоселективность этого процесса, что позволило провести селективное ацилирование аминогруппы этих соединений. Проведено изучение биологической (антибактериальной, антимикотической, противовирусной) активности полученных гетероциклических соединений. Впервые проведено исследование антигонококковой активности полученных соединений *in silico*, показана корреляция активности *in vitro* и *in silico* и выявлена возможная биологическая мишень.

**Достоверность полученных результатов.** Полученные результаты и выводы работы убедительны. Они основаны на данных, полученных с помощью современных методов исследования (ЯМР <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-, <sup>19</sup>F-спектроскопия, ИК-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ), которые грамотно и квалифицированно интерпретированы с использованием последних литературных данных. Достоверность представленных в работе результатов не вызывает никаких сомнений.

**Практическая значимость** работы заключается в создании препаративных методов синтеза 3-аминоазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов и их производных, в том числе азолаза- и азолодизапуринов, ранее неизвестных 3-циано- и 3-карбэтоксизоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-аминов, 3-гидроксиазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов, 3-аминоазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов. Следует упомянуть разработанный селективный метод ацилирования 3-аминоазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов по аминогруппе. Отдельно надо отметить создание улучшенных методов синтеза исходных соединений – этилнитроацетата и калиевой соли нитроацетонитрила. Наконец, важным аспектом работы является обнаруженная автором антибактериальная и противовирусная активность полученных гетероциклических соединений, в ряде случаев превышающая активность препаратов сравнения, что открывает возможности для их практического использования в области медицины.

Каких-либо существенных возражений, касающихся сути работы, по прочтении диссертации Воинкова Е.К. не возникает. Тем не менее, имеются некоторые **замечания**:

1. На стр. 67 (обсуждение результатов) автор отмечает, что гидразоны **17** нестабильны и «претерпевают неконтролируемую внутримолекулярную циклизацию даже при попытке их очистки». В то же время, на следующей странице сообщается, что «внутримолекулярная



циклизация гидразонов **17** ... осуществляется путем их нагревания при 150°C». Это вызывает удивление – если гидразоны **17** легко подвергаются внутримолекулярной циклизации, для чего потребовались столь жесткие условия?

2. Гидразон **17д** – единственное соединение, циклизация которого приводит к образованию двух региоизомерных азолотриазинов. Отдавая должное мастерству автора, сумевшего подобрать условия для региоселективного проведения реакции, все же хочется узнать, с чем связано такое резкое отличие соединения **17д** от остальных? В продолжение того же вопроса – на стр. 71 отмечается, что в концентрированном растворе ДМФА «циклизация (соединения **17д** – прим.) по-прежнему протекает по двум направлениям, вероятно, из-за неполного растворения соединения». Неясно, как растворимость соединения **17д** влияет на региоселективность циклизации.
3. На стр. 81 приводятся данные по ацилированию (бензоилированию) аминопиразолотриазина **37д**. Автором обнаружено, что образующаяся при этом смесь региоизомеров (обозначены как **А** и **Б**) при нагревании в пиридине переходит в единственный продукт **43д**, ацилированный по атому N1 триазинового цикла. В то же время, при нагревании самой реакционной смеси такого превращения не происходит. Это довольно любопытный результат, но хотелось бы узнать, чем, по мнению автора, он объясняется?
4. Региоселективное бензоилирование соединения **37е** по аминогруппе, при котором атом азота азинового цикла остается незатронутым (стр. 82) объясняется автором стерическими затруднениями, создаваемыми карбоксиэтильной группой. При этом, однако, не учитывается электроноакцепторный характер этой группы, который может снижать нуклеофильность атома азота в положении 1 азинового цикла, и, как следствие, также влиять на региоселективность реакции.
5. На стр. 85 сообщается, что более высокая активность соединений **18б,г-л,н** в отношении возбудителя гонореи может быть связана с дополнительными водородными связями, «которые усиливают антибактериальную активность». Из текста работы непонятно, как эти два параметра – количество водородных связей и антибактериальная активность – связаны между собой.
6. Для многих соединений в экспериментальной части (глава 3) отсутствуют данные масс-спектрометрии. Хотя структура полученных соединений однозначно подтверждена целым набором других физических методов и никаких сомнений не вызывает, это, на мой взгляд, является недочетом.
7. В работе имеются также некоторые недочеты оформительского и технического характера:
  - 7.1. При обсуждении оптимизации метода получения этилнитроацетата (стр. 67, Таблица 2.1) было бы целесообразно указать не только количество серной, но и количество азотной кислоты, взятой для синтеза.
  - 7.2. На стр. 70 сообщается, что циклизацию гидразонов **17а,д** проводили в ДМФА, циклизацию остальных – без использования растворителя. В схеме 2.8 указано прямо противоположное, т.е. имеется явное противоречие между текстом диссертации и схемой 2.8.
  - 7.3. Ссылки на публикации 151-153, приведенные на стр. 86, перепутаны между собой, и т.д.

Указанные замечания не влияют на общую высокую оценку работы, не ставят под сомнения ценность полученных автором результатов и ни в коей мере не умаляют научную значимость диссертации.

**Заключение.** Диссертационная работа Воинкова Егора Константиновича на тему «Азоло[5,1-с][1,2,4]триазины: способы построения и биологическая активность» представляет собой за-



конченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для органической химии, а именно – разработка новых методов синтеза ранее неизвестных конденсированных гетероциклических соединений – производных азоло[5,1-с][1,2,4]триазины и азоло[5,1-б]-6-(ди)азапуринов. Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Полученные автором результаты и сделанные на их основе выводы достоверны и не вызывают сомнений. Автором корректно цитируются как литературные данные, так и собственные публикации, вероятность плагиата исключена. Автореферат корректно отражает содержание диссертационной работы. Диссертация полностью соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия.

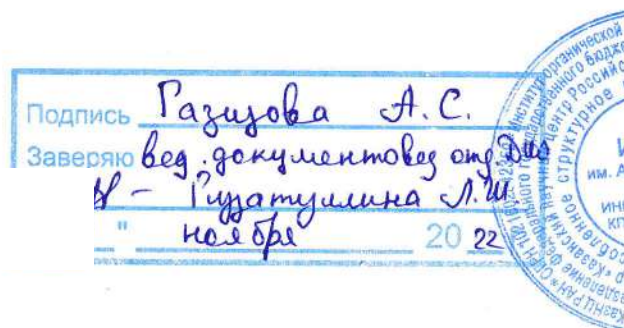
Результаты, полученные в ходе выполнения диссертации, могут быть рекомендованы для применения в научных организациях, работающих в области синтеза и изучения свойств гетероциклических соединений: Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, ИОХ им. Н.Д. Зелинского, РХТУ им. Д.И. Менделеева, НИОХ им. Н.Н. Ворожцова, ИрИХ им. А.Е. Фаворского и др.

Таким образом, по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне полученных результатов диссертация Воинкова Егора Константиновича на тему «Азоло[5,1-с][1,2,4]триазины: способы построения и биологическая активность» соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и отвечает критериям, изложенным в п. 9 Положения о присуждении учёных степеней в УрФУ, а её автор, Воинков Егор Константинович, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент,  
ведущий научный сотрудник лаб.  
Элементоорганического синтеза им А.Н.  
Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова –  
обособленного структурного подразделения  
ФИЦ КазНЦ РАН,  
доктор химических наук (специальность  
02.00.03 – органическая химия)

  
Газизов Альмир Сабинович

18 ноября 2022 г.



Газизов Альмир Сабинович, ведущий научный сотрудник лаборатории Элементоорганического синтеза им А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».  
420088, РФ, г. Казань, ул. Арбузова, 8. Телефон: +7 (843)272-73-24; e-mail: agazizov@iopc.ru