

ОТЗЫВ

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

Диссертационная работа Воинкова Егора Константиновича посвящена разработке методов синтеза азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов и их прекурсоров, а также изучению биологической активности производных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. Класс азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов примечателен широким спектром биологической активности. Известны представители азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, обладающие противовирусной, противомикробной, противоопухолевой, антиоксидантной, антидиабетической активностью. В частности, Триазавирин, является противовирусным препаратом и рекомендован Минздравом РФ для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ. Таким образом, **актуальность темы исследования** не вызывает сомнений.

Цель и задачи диссертационной работы включают разработку методов синтеза калиевой соли нитроацетонитрила и этилнитроацетата, используемых в качестве ключевых исходных соединений для получения производных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов; синтез 3-нитроазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-аминов на основе калиевой соли нитроацетонитрила и их дальнейшую трансформацию в соответствующие азолоазапурины; синтез 3-циано- и 3-карбэтоксиязолотриазин-4-аминов из коммерчески доступных малодинитрила и циануксусного эфира; синтез 3-аминоазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов на основе этилнитроацетата и их дальнейшую модификацию; изучение биологической активности полученных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов.

Научная новизна и теоретическая значимость работы заключается в том, что автором предложены эффективные подходы к получению нитроацетонитрила, этилнитроацетата. Разработаны методы синтеза новых 1,2,4-триазоло- и пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, основанные на реакции азосочетания солей азоллил-5-диазония с СН-активными соединениями. Рассмотрены подходы к синтезу азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов путем модификации функциональных групп, таких как нитро-, карбэтокси-, цианогруппа. Исследована антибактериальная, антимикотическая и противовирусная активность синтезированных соединений. Выявлены

соединения лидеры, изучена их зависимость «структура-активность». Методом виртуального скрининга установлена предполагаемая мишень антибактериального действия соединений и определена предпочтительная структура потенциальных ингибиторов DH-FR_{ATCC49226}.

Практическая значимость работы состоит в том, что автором разработаны эффективные методы синтеза этилнитроацетата и калиевой соли нитроацетонитрила – ключевых полупродуктов в синтезе 3-нитроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов. Разработаны методы синтеза 3-нитроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-аминов и их производных, в том числе трициклических азоло[5,1-*b*]-6-азапуринов и азоло[5,1-*b*]-6,8-диазапуринов, 3-циано- и 3-карбэтоксиязоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-аминов. Разработан хемоселективный метод ацилирования 3-аминоазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онов по аминогруппе. У ряда синтезированных соединений обнаружена высокая антигонококковая и противовирусная активность.

Структура и объем работы. Диссертационная работа Воинкова Е. К. изложена на 152 страницах, содержит 118 схем, 48 таблиц и 30 рисунков. Список литературы включает 175 ссылок на литературные источники. Работа построена традиционно и включает введение, аналитический обзор литературных данных, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение, список сокращений и условных обозначений и список литературы.

Во **введении** автор определяет актуальность исследования, формулирует цели и задачи работы, а также кратко характеризует основные результаты собственных исследований. **Литературный обзор** (глава 1) состоит из трех частей. Первая часть посвящена анализу существующих методов синтеза нитроацетонитрила и этилнитроацетата. Во второй части обзора обсуждаются способы получения азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов путем [4+2] аннелировании диазоазолов с СН-активными компонентами, содержащими нитрильную или карбонильную. В третьей части обобщены сведения о биологической активности азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов.

Обсуждение результатов (глава 2) содержит шесть разделов, в которых представлены собственные исследования автора. Первые два раздела посвящены разработке методик синтеза нитроацетонитрила и этилнитроацетата, необходимых для получения целевых азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов. Следующие три раздела включают исследования по синтезу 3-нитро-, 3-циано-, 3-карбэтокси- и 3-аминопроизводных азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов и их дальнейшим структурным модификациям. В шестом разделе представлены результаты исследования антибакте-

риальной, антимикотической и противовирусной активности производных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. Приведены данные *in silico* моделирования.

Экспериментальная часть работы (глава 3) содержит сведения о методах эксперимента, включая биологические испытания, и физико-химические характеристики всех синтезированных соединений. Воинковым Е. К. проведена большая экспериментальная работа по синтезу и структурной идентификации соединений азоло[5,1-с][1,2,4]триазинового ряда.

В **Заключении** сформулированы основные результаты работы и перспективы дальнейшей разработки темы исследования.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Синтезированные соединения охарактеризованы с применением современных методов физико-химического анализа: ИК-спектроскопия, спектроскопия ЯМР, элементный анализ, рентгеноструктурный анализ, хроматографические методы. Биологическое тестирование проведено по стандартным методикам.

По диссертационной работе имеются следующие замечания:

1. В некоторых местах используются неудачные формулировки, такие как "синтонные структурные элементы" (стр. 17), "крупные фрагменты в триазиновом цикле" (стр. 18), "сопровождается конденсацией пиридинового цикла" (стр. 28) "низкая стабильность сложноэфирного фрагмента" (стр. 76).
2. Ставится точка при сокращении слова "часов", когда речь идет о времени реакции.
3. В главе 1 на рис. 1.2 (стр. 12) приведена структурная формула ацетоуксусного эфира вместо его 2-галогенпроизводного.
4. В этой же главе на стр. 28 катион 4-фенил-1*H*-пиразол-3-диазония ошибочно назван 3-диазо-4-фенилпиразолилом.
5. В разделе Обсуждение результатов иногда в тексте не приводятся ссылки на таблицы, относящиеся к соответствующим схемам.
6. Деацетилирование этилнитроацетата под действием этанола описывается как гидролиз или деструкция.
7. В разделе Обсуждение результатов на стр. 78 на схеме 2.22 не указан выход продукта **37e**. Данные по этому же соединению отсутствуют и в экспериментальной части работы.
8. В экспериментальной части работы некоторые соединения названы не по номенклатуре IUPAC.

9. Две страницы диссертации (стр. 23 и стр. 88) оказались пустыми.
10. Работы, опубликованные в русскоязычных журналах, в списке литературы цитируются на английском языке.

Отмеченные замечания не носят принципиального характера и не влияют на основные теоретические и практические результаты диссертации.

В процессе прочтения работы к диссертанту возникли следующие вопросы:

1. Автором отмечено, что декарбоксилирование 7-тиенил- и 7-карбэтоксипроизводных 4-амино-1,2,4-триазоло[5,1-*a*][1,2,4]триазин-3-карбоновой кислоты **30з,и** не удалось осуществить ни в кислой, ни в щелочной среде. В чем причина устойчивости этих соединений?
2. Почему для восстановления нитрогруппы в азолотриазин-4-онах **36** до аминогруппы не использовался метод каталитического гидрирования на палладиевом катализаторе, как это было сделано при восстановлении соединений **18**?
3. Чем еще, помимо стерических препятствий со стороны 8-этоксикарбонильной группы, можно объяснить тот факт, что бензоилирование соединения **37е** бензоилхлоридом в пиридине протекает исключительно по 3-аминогруппе, а N-1-бензоильное производное не образуется даже при использовании избытка бензоилирующего агента?

В целом, диссертационная работа Воинкова Егора Константиновича является цельным и законченным научно-квалификационным исследованием, удовлетворяющим критериям актуальности, научной новизны и практической значимости. Работа выполнена на хорошем теоретическом и экспериментальном уровне, полученные экспериментальные данные достоверны, выводы и заключения обоснованы. Представленная работа относится к области исследования специальности 1.4.3. Органическая химия, а именно: п. 1. Выделение и очистка новых соединений; п. 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; п. 8. Моделирование структур и свойств биологически активных веществ; п. 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в журналах (Chem. Heterocycl. Compd., Mendeleev Commun., Pharm. ChemistrySelect), индексируемых библиографическими базами *Scopus* и *Web of Science*, рекомендованных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ. Работа апробирована на 6 международных и

российских конференциях. Печатные работы и автореферат в полной мере отражают содержание диссертации.

Исходя из вышесказанного, диссертационная работа Воинкова Егора Константиновича «Азоло[5,1-с][1,2,4]триазины: способы построения и биологическая активность» по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных результатов полностью соответствует требованиям, установленным п.9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор диссертационного исследования – Воинков Егор Константинович – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник
отдела химического материаловедения НИИ физики и прикладной математики
Института естественных наук и математики
ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет
им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Коротаев Владислав Юрьевич

e-mail: korotaev.vladislav@urfu.ru

Тел. 8 (343) 389-95-97

620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

«24» ноябрь 2022 г.

Подпись Коротаева В.Ю. заверяю,
ученый секретарь УрФУ



Морозова В. А.