

На правах рукописи



КОПТЯЕВА Ольга Сергеевна

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРАЗИНОВ
С НУКЛЕОФИЛАМИ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2019

Работа выполнена на кафедре технологии органического синтеза ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор,
Бакулев Василий Алексеевич

Официальные оппоненты:

Новиков Михаил Сергеевич,
доктор химических наук, доцент,
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет», профессор
кафедры органической химии Института
химии;

Рубцов Александр Евгеньевич, кандидат
химических наук, доцент, ФГБОУ ВО
«Пермский государственный национальный
исследовательский университет», заведую-
щий лабораторией асимметрического синтеза

Ведущая организация:

Институт органической и физической химии
им. А. Е. Арбузова – обособленное
структурное подразделение ФГБУН
«Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской
академии наук», г. Казань

Защита состоится «15» апреля 2019 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина» по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина»: <http://lib.urfu.ru/mod/data/view.php?d=51&rid=288613>

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования.

1,4-Диазины, конденсированные с ароматическим или гетероароматическим ядрами, проявляют широкий спектр биологической активности, в связи с чем сформировался устойчивый интерес к получению и исследованию новых представителей этой группы соединений. Так, среди бензоаннелированных пиразинов - хиноксалинов - найдены соединения, проявляющие противораковую, противовоспалительную, антидепрессантную, противовирусную, антидиабетическую и др. типы активности. Также известно, что производные хиноксалина проявляют высокую противомикробную активность. В связи с развитием резистентности бактерий к применяемым антибиотикам поиск новых эффективных противомикробных препаратов в ряду вышеупомянутых соединений не теряет своей актуальности.

Среди конденсированных пиразинов – хиноксалин является достаточно удобным и перспективным объектом для функционализации как по гетероароматическому, так и по ароматическому ядрам молекулы, что может позволить вводить фармакофорные фрагменты и заместители для варьирования биологических и физико-химических свойств целевого продукта.

Пиразиновый цикл также является составной частью птерицинов, играющих важную роль в клеточном метаболизме и в ряду которых находится большое число значимых природных и синтетических биологически активных соединений.

Несмотря на перспективность поиска новых биологически активных соединений среди конденсированных пиразинов, методы синтеза веществ данного ряда, содержащих фармакофорные группы, разработаны недостаточно. Так, модификации органических гетероароматических соединений обычно осуществляют посредством нуклеофильного замещения анионно-стабилизированных групп (-Hal, -SO₃R, -NO₂ и др.). В том числе широкое распространение в последнее время получили методы кросс-сочетания, применение которых может осуществляться без использования галогенированных исходных соединений, но в тоже время связано с применением переходных металлов и дополнительных лигандов.

Современные тенденции развития органической химии определяют направления по разработке методов, которые наряду с атомной экономией должны учитывать еще и требования экологической безопасности процессов («зеленая химия»). Поэтому ключевое значение в синтезе приобретают методы прямого образования С-С-связей в гетероароматических соединениях, которые позволяют получать целевые продукты, исключая при этом дополнительные синтетические стадии введения легко уходящих групп и использование металлических катализаторов.

Цель работы: Разработка способов функционализации конденсированных 1,4-диазинов посредством реакций нуклеофильного замещения атомов водорода в гетероциклическом фрагменте и фтора в ароматической части молекулы для получения новых биологически активных соединений

Для достижения заданных целей были поставлены следующие **задачи**:

1. Исследовать реакционную способность конденсированных 1,4-диазинов по отношению к С-нуклеофилам в условиях основного и кислотного катализ.
2. Оценить реакционную способность конденсированных 1,4-диазинов по отношению к С-нуклеофилам методом вольтамперометрии в условиях кислотной активации субстратов.

3. Синтезировать новые производные хиноксалина, хиноксалин-2-она и лумазина путем замещения атома водорода в диазиновом фрагменте молекул в реакциях с различными типами С-нуклеофилов.

4. Изучить регионаправленность нуклеофильного замещения атомов фтора в 6,7-дифторхиноксалинах в реакциях с различными нуклеофилами, оценить влияние на неё заместителей в положениях 2 и 3 соответствующих соединений.

5. Исследовать противомикробную и противогрибковую активность полученных конденсированных диазинов.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

- Показано, что потенциалы электрохимического восстановления протонированных форм конденсированных азинов могут служить диагностическими критериями качественной оценки их реакционной способности по отношению к нуклеофилам.

- Установлено, что гидрохлориды хиноксалина и 6,7-дифторхиноксалина в присутствии нуклеофилов дают катион-радикалы, которые могут участвовать как в процессах нуклеофильного замещения водорода, так и в побочных реакциях димеризации исходных соединений.

- Получены ряды новых производных хиноксалина, хиноксалин-2-она и лумазина.

- При взаимодействии хиноксалин-2-она с β -дикарбонильными соединениями получены производные новой гетероциклической системы, 6а,7-дигидро-5*H*-пиридо[1,2-*a*]хиноксалин-6,8-диона.

- В реакции с конденсированными пиразинами введены новые С-нуклеофильные реагенты. Обнаружены примеры домино-превращений при взаимодействии хиноксалин-2-она с алифатическими альдегидами.

Практическая значимость работы

- Предложена эффективная стратегия синтеза производных конденсированных 1,4-диазинов, которая позволяет получать целевые соединения в условиях кислотного катализа без предварительных стадий функционализации субстрата, использования металлических катализаторов и применения специальных окислителей.

- В результате исследования нуклеофильного замещения атомов фтора в ароматической части хиноксалинов разработаны эффективные методы получения алкиламинопроизводных фторхиноксалинов.

- Разработан удобный метод синтеза неизвестных ранее производных 1-метилптеридин-2,4-диона и 1,3-диметилптеридин-2,4-диона.

- Синтезированы производные конденсированных пиразинов, обладающие высокой противомикробной и умеренной фунгистатической активностью, что обуславливает перспективность поиска в этих рядах соединений для создания препаратов в области лечения микробных и грибковых инфекций.

Методология и методы исследования

При проведении исследования использован широкий набор традиционных методов синтеза, выделения и очистки органических соединений. Контроль протекания реакций проводился визуально и с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Структура и состав синтезированных соединений установлены с помощью современных методов анализа: масс-спектрометрии, спектроскопии ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , вольтамперометрии, элементного анализа, рентгеноструктурного анализа (РСА).

Достоверность полученных данных подтверждается использованием современных

методов определения структуры, состава и чистоты органических соединений. Измерения физико-химических характеристик проводились на сертифицированном оборудовании в центрах коллективного пользования Уральского Федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, а также Института органического синтеза УрО РАН им. И.Я. Постовского.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Исследование реакционной способности конденсированных пиразинов по отношению к C-нуклеофилам в условиях основного и кислотного катализа.
2. Изучение реакционной способности конденсированных пиразинов по отношению к C-нуклеофилам методом вольтамперометрии в условиях кислотной активации субстратов.
3. Изучение регионаправленности нуклеофильного замещения атомов фтора в 6,7-дифторхиноксалинах в реакциях с нуклеофилами, оценка влияния заместителей в гетероядре хиноксалинов.
4. Первичные исследования противомикробной и противогрибковой активности полученных соединений.

Личный вклад соискателя состоит в сборе и анализе литературных данных, участии в планировании целей и задач исследования, проведении химических экспериментов и интерпретации полученных данных, в подготовке публикаций по результатам исследований.

Апробация работы. Результаты работы доложены (с опубликованием тезисов) на XXIII, XXV, XXVI, XXVII и XXVIII Всероссийских конференциях «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2013, 2015, 2016, 2017 и 2018 гг.), II Уральском научном форуме «Современные проблемы органической химии», (Екатеринбург, 2014 г.), II конференции «Химия в федеральных университетах» (Екатеринбург, 2014 г.), международной конференции «Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты» (Санкт-Петербург, 2015 г.), IV Всероссийской конференции по органической химии (Москва, 2015 г.), Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016 г.), «Байкальских чтениях по органической химии» (Иркутск, 2017 г.), международной конференции в Германии (Регенсбург, 2017 г.), Всероссийской конференции с международным участием по органической химии (Владикавказ, 2018 г.), международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2018 г.).

Публикации. Содержание работы было опубликовано в 26 научных работах, в том числе в 10 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, и 16 тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 142 листах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной химической и биологической части, выводов. Работа содержит 70 схем, 13 рисунков и 10 таблиц. Библиографический список включает 165 ссылок на литературные источники.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении показаны актуальность работы, научная новизна и практическая значимость, сформулированы цели и задачи исследования. В литературном обзоре (**глава 1**) представлены имеющиеся данные о взаимодействии бензо-1,4-диазинов (хиноксалинов) и пиримидо-1,4-диазинов (лумазинов)¹ с нуклеофилами. Обсуждение собственных результатов приведено в **главе 2**. В экспериментальной части (**глава 3**) описаны объекты исследования, оборудование, реактивы и материалы, приемы и методики проведения синтеза.

Глава 2. Обсуждение результатов

2.1. Выбор исходных конденсированных пиразинов и нуклеофилов

В качестве исходных соединений для исследования были выбраны производные хиноксалина и птеридин-2,4-диона, синтезированные по известным методикам (схемы 1, 2).

Схема 1

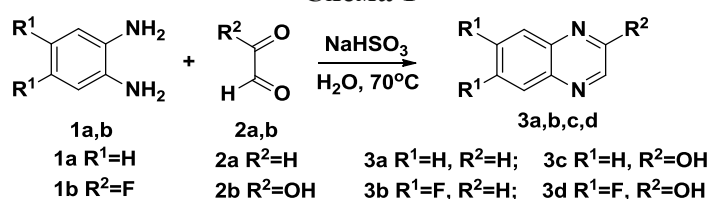
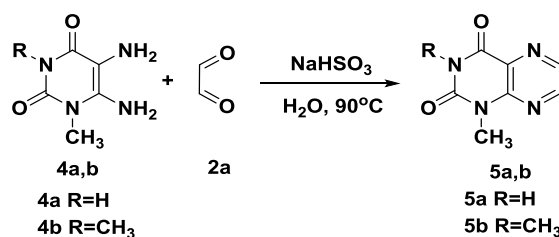


Схема 2



В работе использовался широкий ряд соединений различного типа, имеющих С-, N- или O-нуклеофильные центры в структуре молекулы: алифатические (спирты, альдегиды, дикарбонильные соединения, вторичные амины), ароматические (фенолы) и гетероароматические (индолы, пиразолон, барбитуровая кислота и др.) соединения.

В зависимости от строения нуклеофилы обладают различной реакционной способностью, что осложняет подбор универсальных условий проведения реакции и выделения целевых продуктов и обуславливает необходимость определения особенностей процесса в каждом конкретном случае. С другой стороны, варьирование заместителей позволяет получать соединения, обладающие различными практически полезными свойствами, например, растворимостью (гидрофильностью или липофильностью), что может определять эффективность доставки препаратов к очагу заболевания. Перспективным является использование нуклеофилов, имеющих фармакофорные фрагменты, для придания полученным соединениям определенной биологической активности.

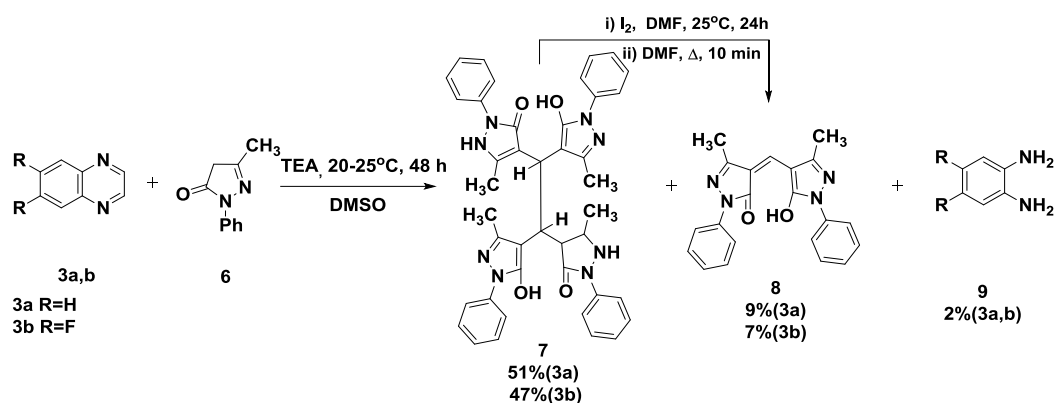
2.2. Особенности реакций хиноксалинов с 3-метил-1-фенилметилпиразол-5-оном в присутствии основания

В ходе исследований нами было обнаружено необычное взаимодействие исходных хиноксалинов **3a,b** с 3-метил-1-фенилметилпиразол-5-оном (**6**) в растворе ДМСО в присутствии ТЭА. В результате реакций были получены тетрапиразолилэтан **7** и

¹ Далее производные хиноксалинов и птеридин-2,4-дионов мы будем называть конденсированными 1,4-диазинами или пиразинами.

дипиразолметан **8** (схема 3). Кроме того, из реакционной массы методом препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле был выделен о-фенилендиамин (**9**).

Схема 3



Характеристичным для тетрапиразолилпроизводного **7** является синглет двух эквивалентных этановых протонов в спектре ЯМР ^1H при 4.74 м.д. Строение соединения **7** было окончательно подтверждено с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

Осуществить реакции хиноксалинов **3a,b** с С-нуклеофилами в присутствии оснований не удалось. Таким образом, катализ основанием для активации С-нуклеофилов в рассматриваемых условиях оказался неэффективным.

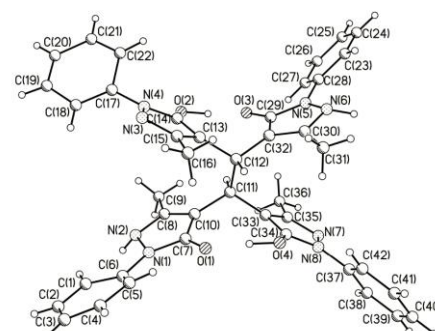
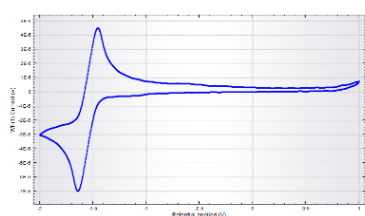


Рис. 1. Структура кристаллов соединения **7**

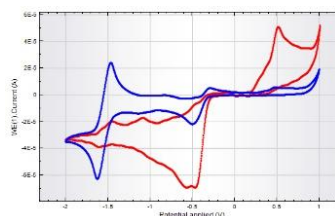
2.3. Сопоставление реакционной способности исходных конденсированных пиразинов и их протонированных форм

Электрохимическое восстановление азинов моделирует стадию их взаимодействия с нуклеофильными реагентами. Величины потенциалов восстановления (E_{Red}), которые характеризуют способность химического вещества присоединять электроны, могут быть использованы для первичной качественной оценки реакционной способности аммониевых катионов по отношению к С-нуклеофилам.

В ходе исследования было изучено электрохимическое восстановление хиноксалинов **3a-d** и 1,3-диметилптеридин-2,4-диона (лумазина) **4b**, а также их протонных четвертичных солей методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) (рис. 1)².



а)



б)

синий график - $6,2 \cdot 10^{-3}$ М HCl,
красный график - $24,8 \cdot 10^{-3}$ М HCl

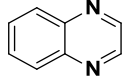
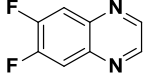
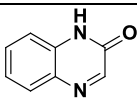
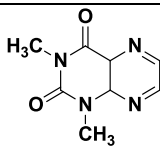
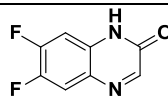
Рис. 1. Вольтамперограммы хиноксалина **3a**: а) в растворе ДМСО; б) в растворе ДМСО с добавлением HCl

² Авторы выражают признательность сотрудникам кафедры Аналитической химии ХТИ, УрФУ Ивойловой А.В. и Цмокалюк А.Н. за помощь в проведении экспериментов.

При восстановлении соединений **3a-d** и **5b** в растворе ДМСО методом ЦВА было установлено, что потенциалы восстановления исследуемых соединений уменьшаются слева направо в ряду (см. табл. 1).

Таблица 1

Потенциалы восстановления соединений **3a-d** и **5b** в ДМСО

Концентрация: 10 ⁻⁴ моль/л					
	3a	3b	3c	5b	3d
E _{Red}	-1.64	-1.44	-1.40	-1.35	-1.30

Уменьшение E_{Red} позволяет предположить увеличение электроноакцепторных свойства соединений в данной последовательности и, соответственно, снижение их электронодонорных свойств.

При добавлении соляной кислоты к раствору хиноксалина **3a** наряду с пиком восстановления фрагмента -C=N- в хиноксалине при -1.64 В появляется пик восстановления четвертичной протонной соли (-C=NH⁺-) того же диазина в интервале потенциалов: от -0.50 до -0.38 В. С увеличением концентрации кислоты наблюдается рост интенсивности пика восстановления четвертичной протонной соли хиноксалина и снижение интенсивности пика восстановления исходного хиноксалина, который постепенно исчезает практически полностью. Аналогичные пики восстановления аммонийных групп в пиразиновом фрагменте молекулы для соединений **3b-d** и **5b** наблюдаются в интервале потенциалов от -0.50 до -0.60 В.

При увеличении концентрации соляной кислоты в растворе происходит снижение потенциалов восстановления аммонийных солей, что может свидетельствовать об увеличении концентрации соответствующих солей в растворе (рис. 2).

Учитывая полученные электрохимические данные, можно ожидать от хиноксалина **3a** проявления наибольшей активности по отношению к электрофильным реагентам, а от хиноксалина **3c** и 1,3-диметиллумазина **5b** - наименьшей. Оценка потенциалов аммонийных протонных солей конденсированных пиразинов позволяет предположить самую высокую реакционную способность солей хиноксалина **3a** в реакциях с нуклеофилами среди исследуемых соединений.

При исследовании растворов хиноксалина **3a** в ацетонитриле или бензоле в ячейке спектрометра ЭПР обнаружен сигнал катион-радикала хиноксалина (схема 4, рис. 3b).

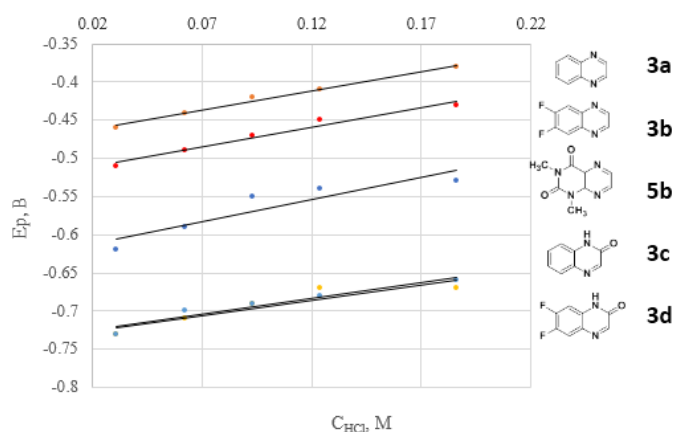
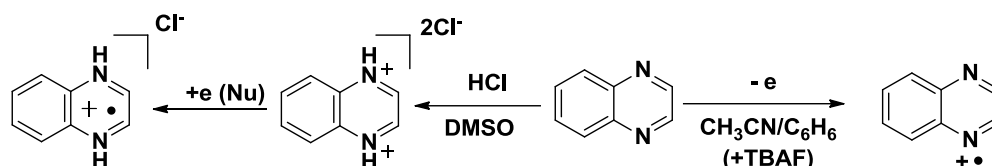


Рис. 2. Зависимость потенциалов восстановления соединений **3a-d** и **5b** от кислотности раствора

Схема 4



В исследовании реакционной смеси соединения **3a** или **3b** с димедоном методом ЭПР при добавлении кислоты было зафиксировано образование устойчивых дикатион-радикалов протонных солей хиноксалина (рис. 3a). При добавлении C-нуклеофилов к кислому раствору хиноксалинов концентрация катион-радикалов увеличивалась.

2.4. Реакции хиноксалинов с C-нуклеофилами

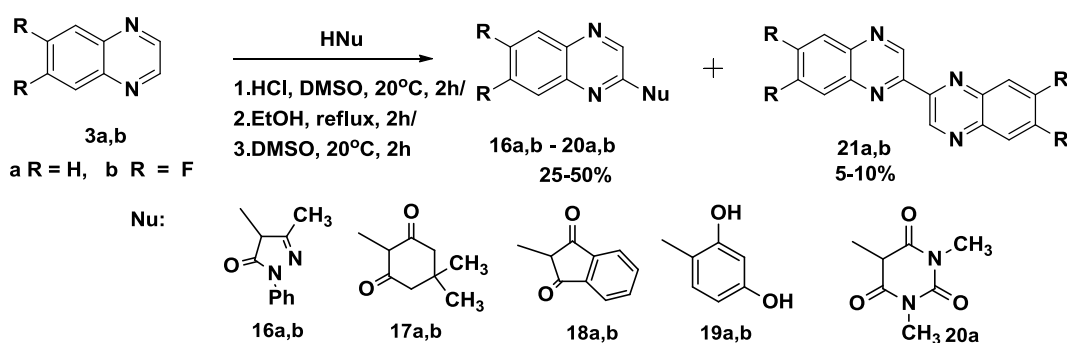
2.4.1. Взаимодействие хиноксалинов с C-нуклеофилами в присутствии кислоты

Согласно вольт-амперометрическим характеристикам исходных соединений, хиноксалины активно взаимодействуют с кислотами с образованием аммонийных солей. Поэтому для этих соединений можно было ожидать наибольшей активности в реакциях с нуклеофилами.

Нами установлено, что хиноксалины **3a,b** при комнатной температуре взаимодействуют с 1,3-дикетонами: димедоном и индандионом в растворе ДМСО с добавлением кислоты, что приводит к образованию продуктов монозамещения атома водорода **17a,b-18a,b** (схема 5). В аналогичных условиях хиноксалины **3a,b** с 1-фенил-3-метилпиразол-5-оном дают продукты **16a,b**. В результате нагревания хиноксалинов с резорцином в кипящем этаноле в присутствии соляной кислоты были выделены соединения **19a,b**. Интересно, что хиноксалин **3a** реагирует с 1,3-диметилбарбитуровой кислотой в водном ДМСО при комнатной температуре с образованием соединения **20a** без внешнего катализа.

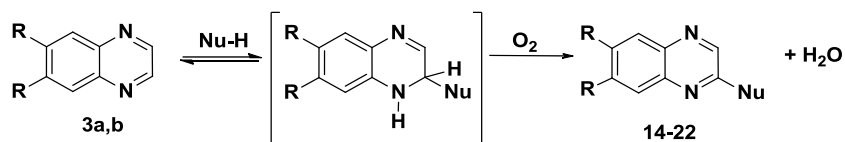
Взаимодействие соединений **3a,b** с C-нуклеофилами в ряде случаев (реакции с димедоном, индандионом и 1-фенил-3-метилпиразолоном-5) приводит к образованию не только продуктов S_N^H , но и димеров хиноксалина **21a,b** с выходом 5%-10%.

Схема 5



Взаимодействие хиноксалина с нуклеофилами, по-видимому, протекает по классическому механизму нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) (схема 6).

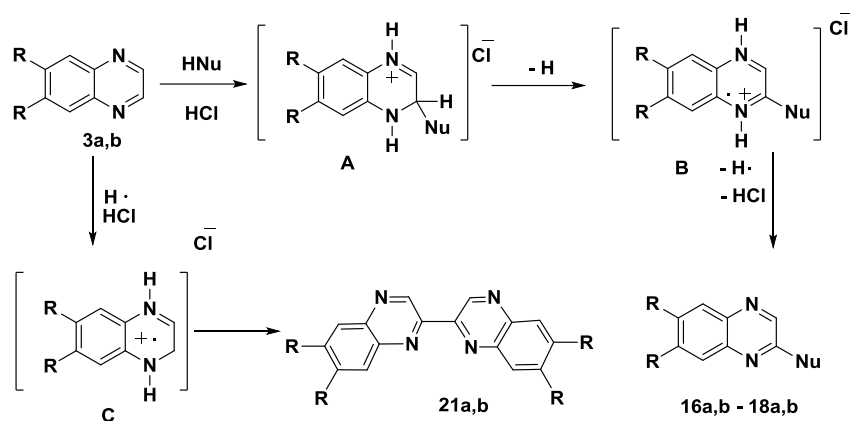
Схема 6



Обнаружено, что при барботировании воздуха через реакционную массу выход продуктов S_N^H увеличивается на 10-15%, а димеров уменьшается на 5-10%. Тогда как проведение реакции в атмосфере азота приводит к увеличению выхода димеров **21a,b** до 11-15% и снижению выхода целевого продукта на 7-10%.

По-видимому, образование в ходе реакции продуктов монозамещения **16a,b-18a,b** в атмосфере азота (или при недостатке кислорода) происходит в результате присоединения нуклеофилов по атому C² хиноксалина и окисления возникающих интермедиатов **A**, **B** исходными хиноксалинами **3a,b** или их протонными солями. В свою очередь интермедиаты **A**, **B**, окисляясь, восстанавливают исходные протонные соли хиноксалина до катион-радикалов дипротонной соли хиноксалина **C**. Взаимодействие катион-радикалов с исходными хиноксалинами представляет собой типичную реакцию гетарилирования с образованием димеров **21a,b** (схема 7).

Схема 7

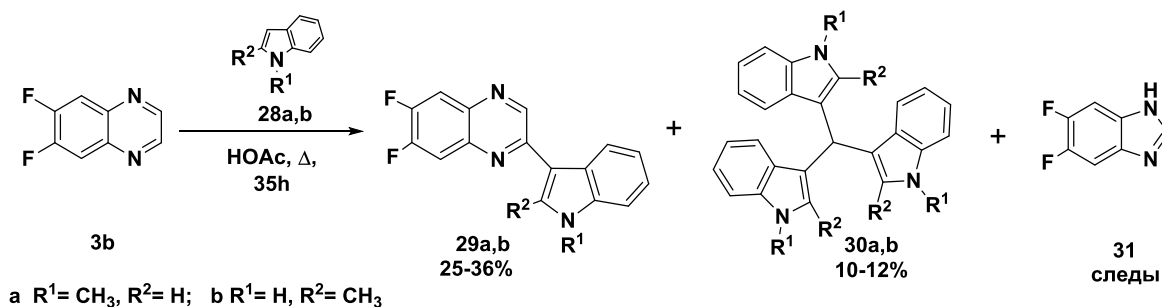


Насколько нам известно, обнаруженные примеры протекания реакции замещения водорода, когда роль окислителя образующихся σ-аддуктов могут играть исходные хиноксалины или их протонные соли, которые в свою очередь превращаются в димеры хиноксалинов, наблюдаются впервые.

2.4.2. Особенности реакций хиноксалинов с индолами

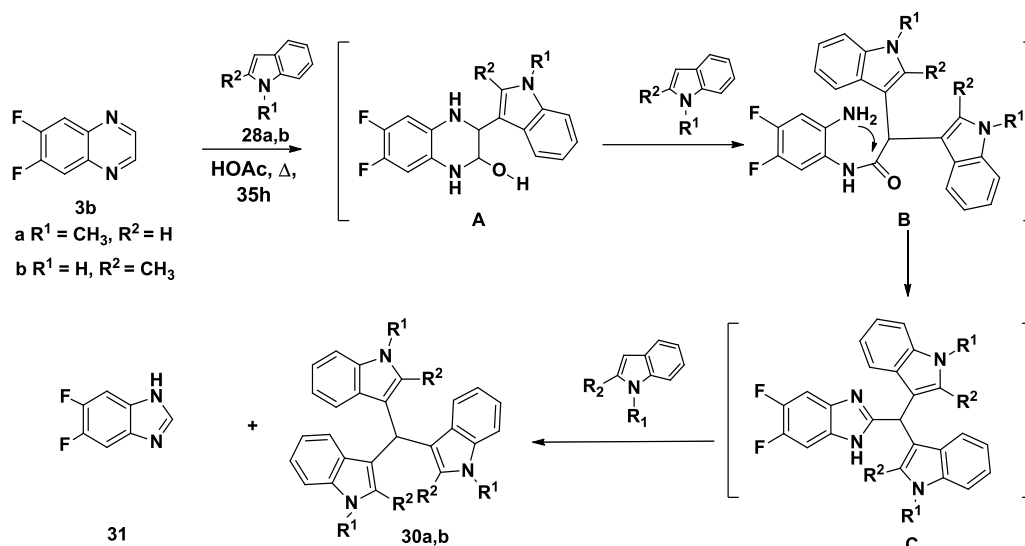
В ходе работы нами было установлено, что 6,7-дифторхиноксалин **3b** реагирует с метилиндолами **28a,b** при нагревании в уксусной кислоте с образованием соответствующих продуктов замещения водорода **29a,b** с выходами 25–36% (схема 8). Наряду с продуктами замещения в обоих случаях из реакционной массы нами были выделены соответствующие производные трис(индол-3-ил)метана **30a,b** (10–12%). Кроме того, в реакционных смесях методами тонкослойной хроматографии и масс-спектрометрии идентифицирован 5,6-дифторбензимидазол **31**.

Схема 8



Можно предположить, что обнаруженная трансформация хиноксалинов в соединения **30a,b** происходит в результате конкурентного присоединения молекулы индола и гидроксила из воды по гетерокольцу хиноксалина, за которым следует расщепление C=N-связи и циклизация молекулы 5,6-дифторимидазола с отрывом молекулы трис(индолил)метана (схема 9).

Схема 9



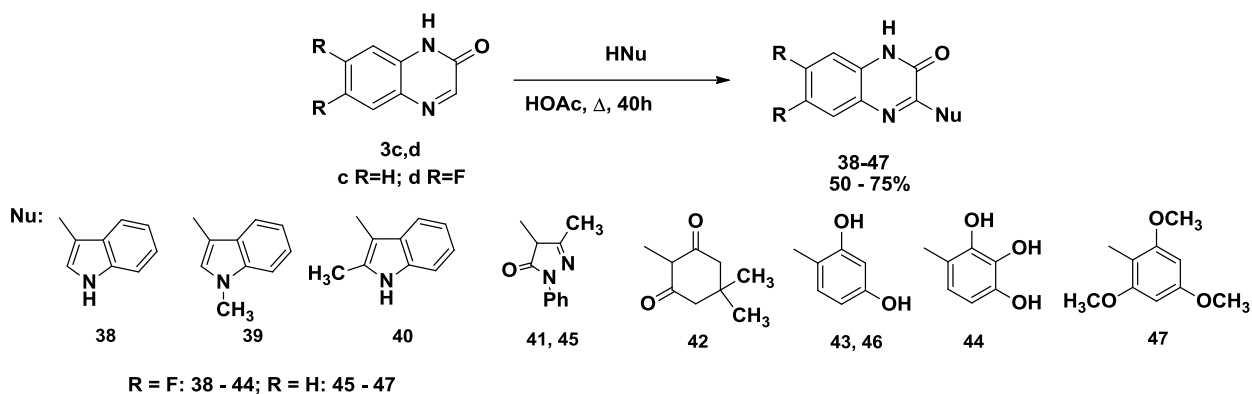
2.5. Реакции хиноксалин-2-онов с C-нуклеофилами

Четвертичная протонная соль хиноксалин-2-она имеет потенциал восстановления E_{red} существенно больший, чем у аналогичных солей хиноксалина. Соответственно, реакции данных соединений с нуклеофилами протекают в более жестких условиях, но в то же время, вследствие большей устойчивости хиноксалин-2-онов, более однозначно и с высоким выходом.

2.5.1. Взаимодействие хиноксалин-2-онов с C-нуклеофилами в присутствии кислот

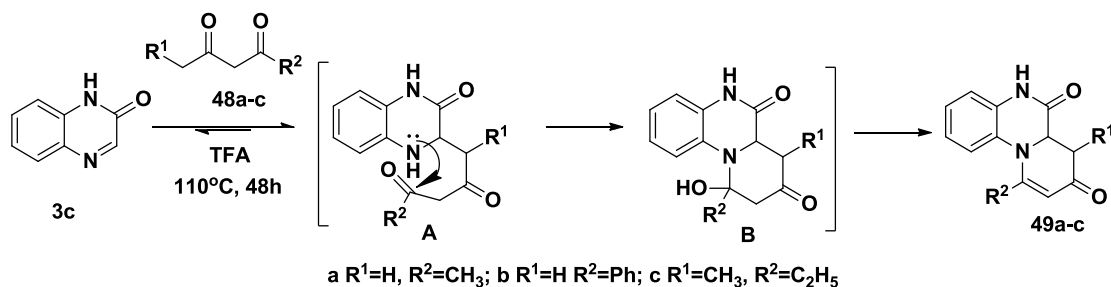
Было установлено, что хиноксалин-2-оны **3c,d** не реагируют с C-нуклеофилами при комнатной температуре в присутствии HCl, но реакции протекают гладко при нагревании реагентов в уксусной кислоте с образованием продуктов $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ **38-47** с хорошими выходами (схема 10).

Схема 10

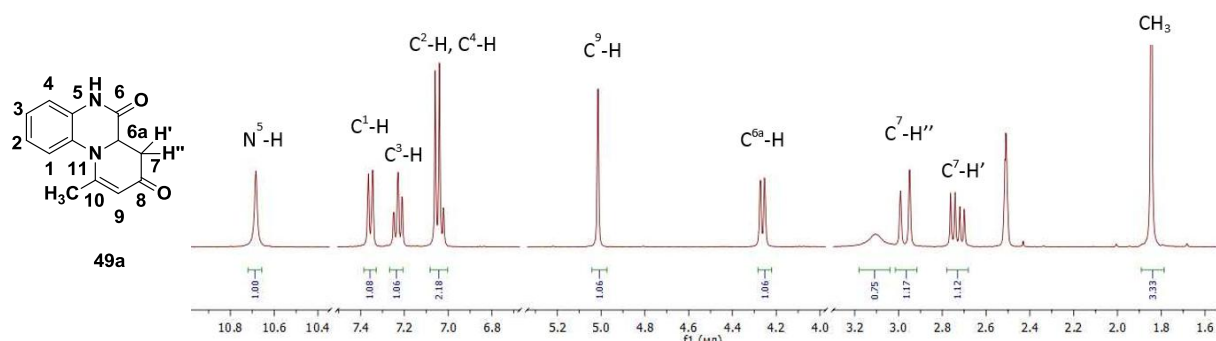
2.5.2. Особенности взаимодействия хиноксалин-2-онов с β -дикетонильными соединениями

В ходе исследований нами было установлено, что хиноксалин-2-он **3c** реагирует с β -дикетонами при нагревании в TFA с образованием 6а,7-дигидропиридо[1,2-*a*]хиноксалин-6,8-дионов **49a-c** (схема 11).

Схема 11



В спектре ЯМР ¹H пиридохиноксалина **49a** помимо сигналов ароматических протонов наблюдаются синглеты NH-протона при 10.74 м.д., протона Н⁹ при 5.05 м.д., а также сигналы АВХ-системы, образованной двумя неэквивалентными протонами при С⁷ и узловым протоном Н^{6a} (рис.4).

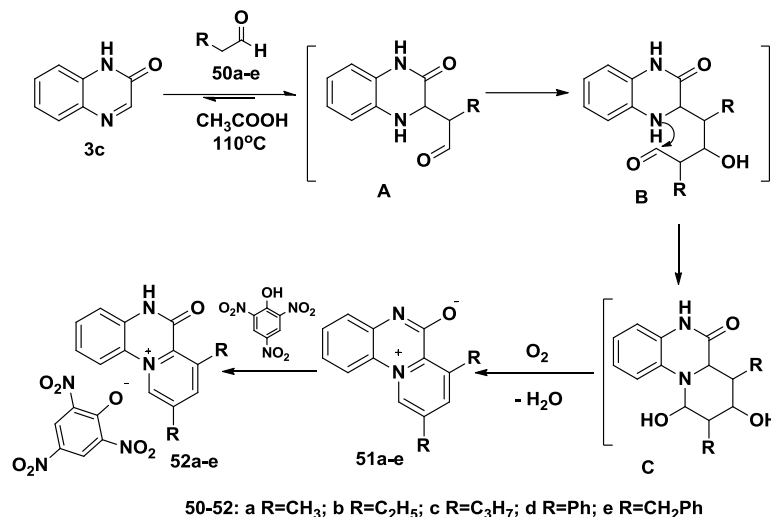
Рис. 4. Спектр ЯМР ¹H соединения **49a**

Обнаруженная циклизация хиноксалин-2-онов с β -дикетонами представляет собой простой и оригинальный путь синтеза нового типа соединений, имеющих в своей основе структуру 6а,7-дигидро-5H-пиридо[1,2-*a*]хиноксалин-6,8-диона.

2.5.3. Особенности реакций хиноксалин-2-онов с альдегидами

Установлено, что хиноксалин-2-он **3c** реагирует с альдегидами **50a-e** в присутствии кислоты с образованием производных пиридо[1,2-*a*]хиноксалиния **51a-e** (схема 12). Реакция хиноксалин-2-она **3c** с 3-фенилпропаналем **50d** и фенилацетальдегидом **50e** протекает аналогично. Однако чистые индивидуальные производные пиридо[1,2-*a*]хиноксалиния **51d,e** в этих случаях были получены из неочищенных полупродуктов только в виде солей с пикриновой кислотой **52d,e**. Для установления спектральных структурных различий цвиттер-ионов и соответствующих пикратов был синтезирован пикрат **52a**.

Схема 12



При сравнении спектров двух типов соединений (цвиттер-иона **51a** и пикрата **52a**) обращают на себя внимание существенные различия химических сдвигов атомов пиридохиноксалиния в цвиттер-ионах и пикратах (рис. 6). Так, химические сдвиги азота N¹¹, измеренные с помощью экспериментов 2D ¹H-¹⁵N НМВС для соединений **51a** и **52a** (рис. 6), находятся в диапазоне 208-210 м.д. как для цвиттер-ионов **51a**, так и для пикратов **52a**, тогда как сдвиги N⁵ изменяются почти на 100 м.д.: от 238 м.д. в структурах **51a** до 144 м.д. в структурах **52a**. На наш взгляд, это объясняется перераспределением электронной плотности и смещением таутомерного равновесия в сторону кето-формы, преобладающей в пикратах **52a-e**³.

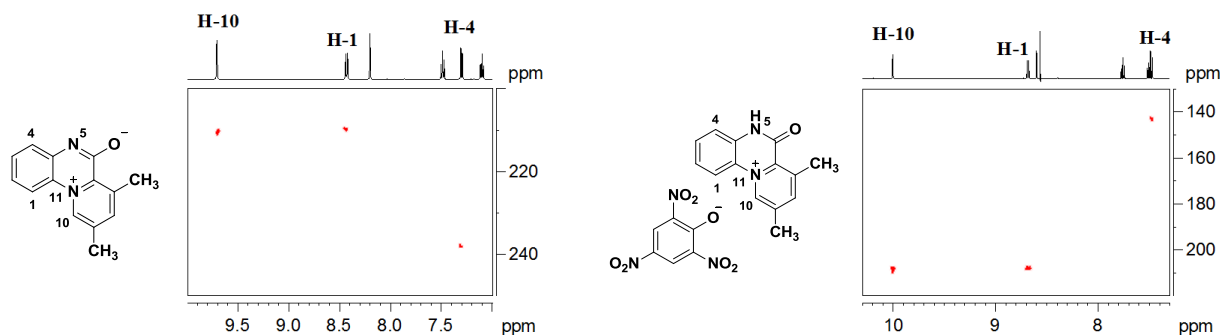


Рис. 6. Фрагменты спектров 2D ¹H-¹⁵N НМВС (500 МГц, DMSO-*d*₆) соединений **51a** (слева) и **52a** (справа).

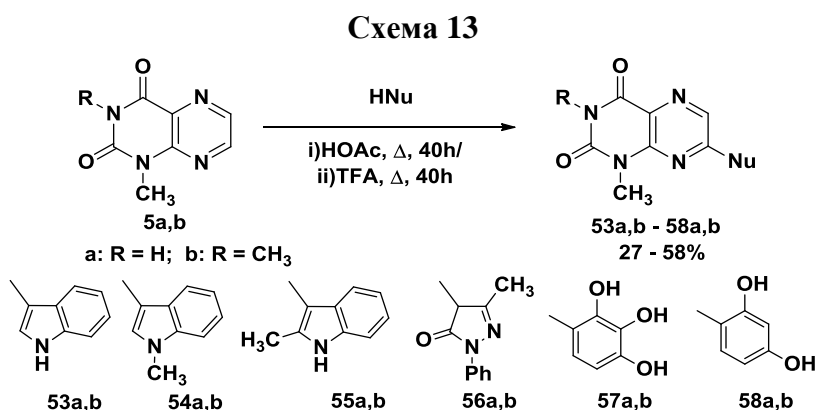
Обнаруженное аннелирование шестичленного цикла к хиноксалин-2-ону при взаимодействии с двумя эквивалентами альдегидов представляет собой первый пример

³ Авторы благодарят сотрудников ИОС УрО РАН им. Постовского И.Я. - М.И. Кодесса и М.А. Ежикову за помощь в проведении спектральных исследований.

домино-реакции в ряду хиноксалонов с образованием производных пиридо[1,2-а]хиноксалиния.

2.6. Реакции птеридин-2,4-дионов с С-нуклеофилами

Установлено, что производные птеридин-2,4-диона **5a,b** взаимодействуют с С-нуклеофилами при нагревании и в присутствии кислот с образованием продуктов нуклеофильного замещения водорода при С⁷ атоме: **53a,b-58a,b** (схема 13).



Доказательство замещения Н⁷ атома в 1,3-диметилптеридин-2,4-дионе **5a** при взаимодействии с С-нуклеофилами получено в результате анализа данных двумерных экспериментов ¹H-¹³C HSQC, HMBC. В спектре HMBC соединения **55** присутствует кросс-пик, соответствующий спин-спиновому взаимодействию протона Н⁶ и четвертичного углерода С^{4a} (рис. 7).

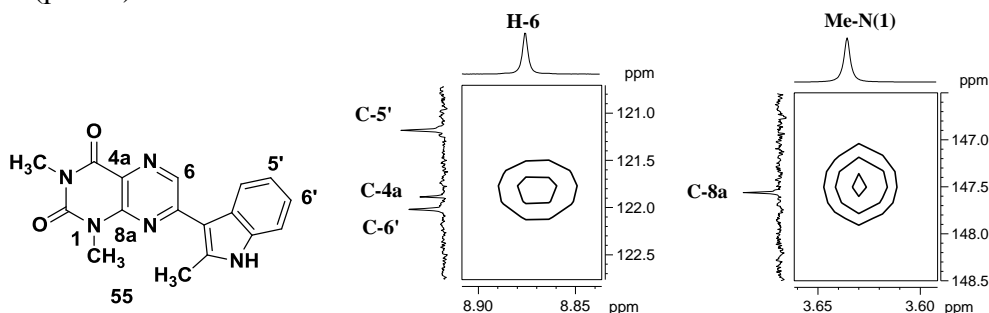


Рис. 7. Фрагменты спектра 2D ¹H-¹³C HMBC (500 МГц, ДМСО-*d*₆) соединения **55**

2.7. Особенности замещения атомов фтора в 6,7-дифторхиноксалинах

2.7.1. Изучение подвижности атомов фтора в хиноксалинах

Для изучения влияния заместителей в пиазиновом фрагменте молекулы на подвижность атомов фтора в реакциях нуклеофильного замещения в ароматическом ядре хиноксалин-2-онов нами был проведен сравнительный анализ химических сдвигов δ_F в спектрах ЯМР ¹⁹F полученных соединений (рис. 8).

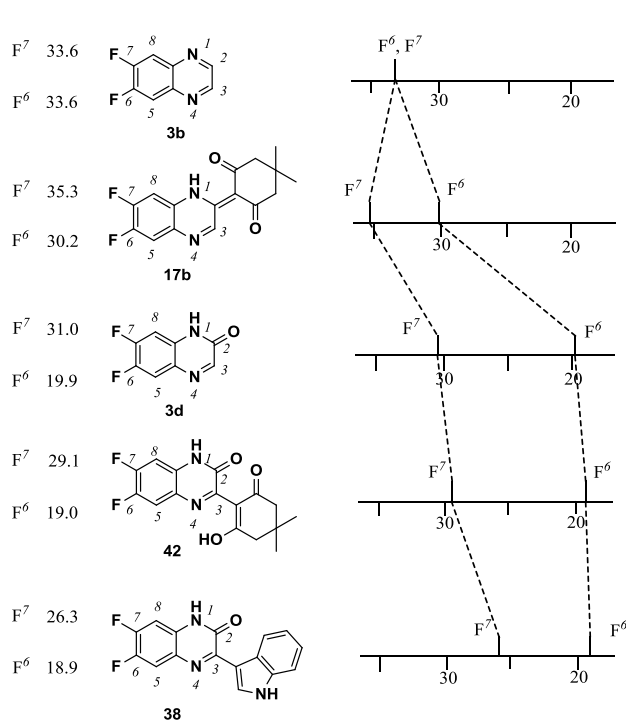


Рис. 8. Химические сдвиги ^{19}F атомов 6,7-дифторхиноксалинов

Введение заместителей в гетероциклическое ядро хиноксалина приводит к дифференциации химических сигналов атомов фтора (δ_{Δ} 5.0-11.0 м.д.) в ароматическом ядре. При наличии карбонильной функции в положении 2 хиноксалина наблюдается более значительная разница в химических сдвигах сигналов атомов фтора, тогда как дифференциация, возникающая под влиянием С-нуклеофильного заместителя, менее значительна. Для всех полученных производных хиноксалин-2-она сигнал атома F^7 наблюдается в более слабом поле.

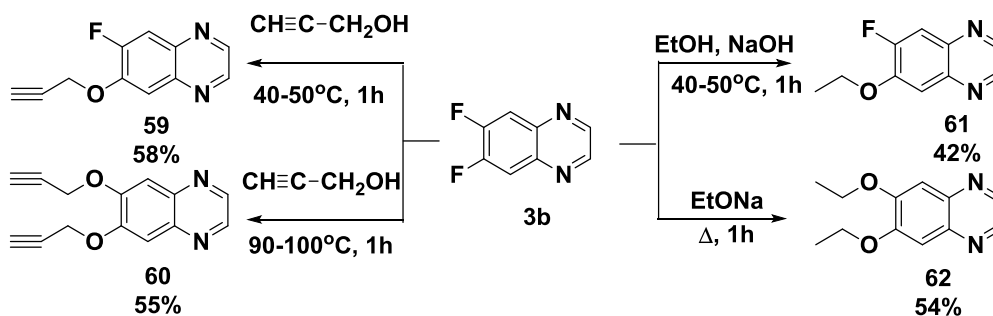
Полученные результаты полезны для предварительной оценки направления реакций по замещению атомов фтора в производных 6,7-дифторхиноксалина.

Можно предполагать, что атом, сигнал которого находится в более слабом поле, будет замещаться легче атома, сигнал которого проявляется в сильном поле.

2.7.2. Реакции хиноксалинов со спиртами

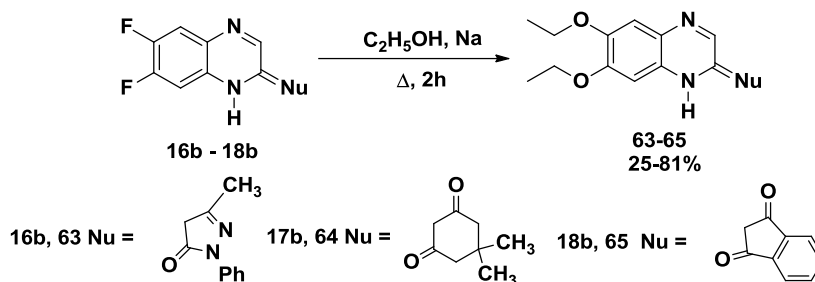
Нами обнаружено, что при взаимодействии 6,7-дифторхиноксалина (**3b**) со спиртами реакция замещения атомов фтора происходит ступенчато с образованием продуктов моно- или дизамещения - в зависимости от условий синтеза (схема 14).

Схема 14



При нагревании 6,7-дифторпроизводных **16b-18b** с этилатом натрия в кипящем этаноле образуются диэтоксипроизводные **63-65** (схема 15). Для данных соединений зафиксировать ступенчатый характер замещения атомов фтора при взаимодействии со спиртами нам не удалось.

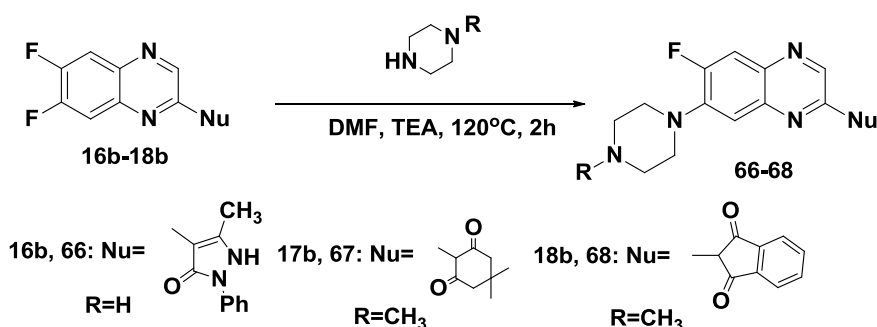
Схема 15



2.7.3. Реакции хиноксалинов и хиноксалонов с аминами

В ходе работы нами было установлено, что продукты **16b-18b** гладко реагируют с пиперазинами при нагревании (115-120°C) в ДМФА с образованием соответствующих соединений **66-68** с выходом 50-60% (схема 16).

Схема 16



В спектре ЯМР ^{13}C соединения **18b** сигналы узловых атомов C^{4a} и C^{8a} представляют собой дублеты дублетов вследствие взаимодействия с двумя атомами фтора через три и четыре связи. При замещении одного из атомов фтора мультиплетность сигналов узловых углеродов C^{4a} и C^{8a} изменяется до дублетов и только для одного из них (C^{4a}) сохраняется исходная константа спин-спинового взаимодействия. Именно этот углерод дает в спектре 2D $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ НМВС кросс-пик с протоном H^3 ($\delta_{\text{H}} = 10.09$ м.д.), что возможно только для 7-замещенного метилпиперазинового производного **68** (см. рис. 9).

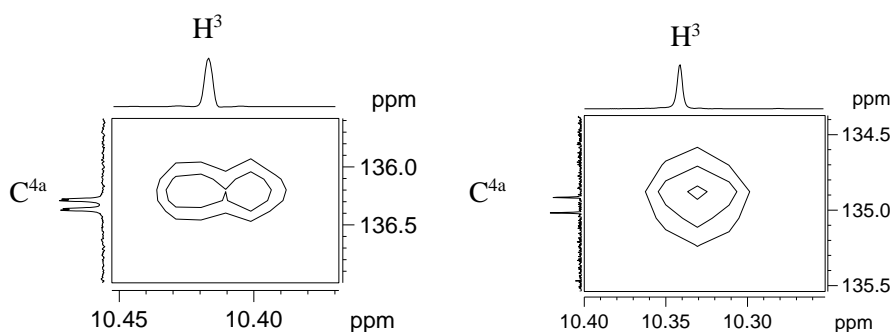
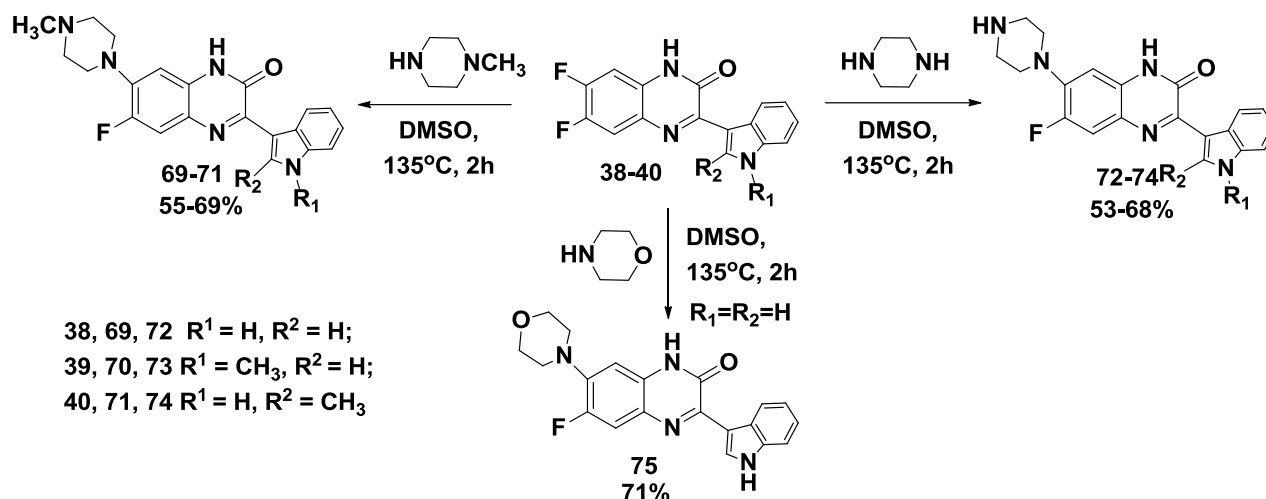


Рис. 9. Кросс-пики между протоном H^3 и узловым углеродом C^{4a} , наблюдаемые в спектрах 2D $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ НМВС соединений **18b** (слева) и **68** (справа).

В ходе работы нами было установлено, что соединения **38-40** гладко реагируют с N-метилпиперазинами при 135-140°C в растворе ДМСО с образованием соответствующих производных хиноксалинов **69-71** с выходом 55-69% (схема 17).

Схема 17



Строение соединений **69-71** подтверждено спектрами ЯМР. Региоселективное замещение атома F⁷ хиноксалин-2-онового цикла доказано сравнением спектральных данных с результатами для соединений-предшественников.

При взаимодействии производных хиноксалин-2-нов **38-40** с пиперазином в условиях, аналогичных реакции с N-метилпиперазином, были получены соединения **72-74**, а в реакции соединения **38** с морфолином – соединение **75**. Структура всех полученных соединений доказана методами спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии.

2.8. Квантово-химические расчеты распределения электронной плотности во фторированных хиноксалинах и хиноксалолах

Для прояснения механизмов реакций хиноксалинов и хиноксалонов с нуклеофилами были проведены квантово-химические расчеты взаимодействий с использованием обменно-корреляционного функционала B3LYP и базисных наборов def2-TZVP при помощи пакета программ ORCA 3.0.3⁴. На основе расчетных данных было показано, что значительная локализация НСМО приходится на атом C² в хиноксалине **3b** и C³ в хиноксалин-2-оне **3d**.

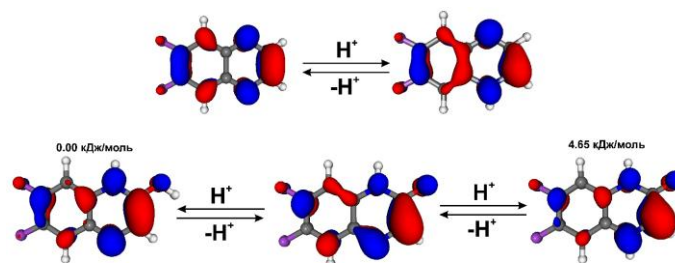


Рис. 10. Контуры расчетных НСМО хиноксалина **3b** (сверху) и хиноксалин-2-она **3d** (снизу), а также их протонированных форм.

⁴ Авторы благодарят сотрудника кафедры Технологии органического синтеза УрФУ Шафикова М.З. за проведение квантово-химических расчетов.

Расчетные данные, полученные для хиноксалина **17b** с заместителем в гетероциклическом фрагменте (димедон), показывают равный вклад в НСМО обоих рассматриваемых атомов углерода, связанных с атомами фтора. Однако те же расчеты показывают больший положительный заряд на атоме углерода C^7 , что, вероятно, является причиной его большей электрофильности и, как следствие, протекания реакции по данному положению (рис. 11). В случае хиноксалонов расчеты показали, что атом C^7 вносит значительно больший вклад в образование НСМО по сравнению с атомом C^6 , что согласуется с протеканием реакции по данному положению.

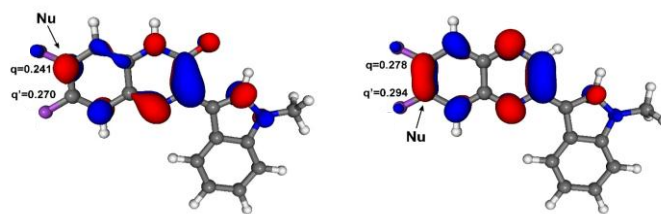


Рис. 11. Контурные расчетных НСМО соединений **17b** (справа) и **42** (слева).

2.9. Исследование противомикробной и противогрибковой активности полученных соединений

В ходе работы⁵ была проведена первичная оценка (*in vitro*) противомикробной активности полученных соединений в отношении следующих штаммов бактерий: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter braakii*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Shigella flexneri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus piogenes*, *Staphylococcus aureus*. В качестве контроля использовался препарат Спектиномицин. Также была исследована противогрибковая активность полученных веществ в отношении штаммов грибов: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *gypseum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Candida albicans*. Для оценки активности использовался противогрибковый препарат Флуконазол.

Соединения **72**, **73**, содержащие пиперазиновый фрагмент в ароматической части молекулы, показали выраженную активность (МИК 3.9-7.8 мкг/мл) по отношению к микроорганизмам: *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus piogenes* (Спектиномицин - МИК 15.6-31.2 мкг/мл).

Минимальная ингибирующая концентрация производных хиноксалинов **16a**, **69**, **72**, **73**, в отношении лабораторного штамма *Neisseria gonorrhoeae* составила 15.6-31.2 мкг/мл (Спектиномицин - МИК 15.6-31.2 мкг/мл).

Исследованные соединения **69** и **72** показали умеренную активность (МИК 25-50 мкг/мл) в отношении штаммов грибов *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *Interdigitale* (Флуконазол - МИК 6.25; 100; >100 мкг/мл соответственно).

Таким образом, самую высокую противомикробную и противогрибковую активность проявили фторированные хиноксалины, содержащие в гетероциклической части молекулы индольный, а в ароматической - пиперазиновый заместители.

⁵ Авторы благодарят сотрудников института Дерматовенерологии и иммунопатологии Евстигнееву Н. П. и Герасимову Н. А., а также сотрудника Пермского государственного национального исследовательского университета Баландину С.Ю. за проведение биологических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Исследована реакционная способность конденсированных пиразинов в условиях кислотного и основного катализ. Разработан метод проведения реакций конденсированных пиразинов с С-нуклеофилами в условиях кислотного катализа, исключающий добавление дорогостоящих катализаторов и окисляющих реагентов, в котором образуются целевые продукты S_N^H по положению 2 гетерокольца для хиноксалинов и положению 7 - для лумазинов.

2. Обнаружено, что гидрохлориды хиноксалина и 6,7-дифторхиноксалина в присутствии нуклеофильных реагентов дают катион-радикалы, которые участвуют в процессах нуклеофильного замещения водорода.

3. Установлено, что потенциалы электрохимического восстановления протонных солей конденсированных пиразинов находятся в интервале от -0,38 до -0,7 В и уменьшаются в ряду хиноксалин-2-он (**3c**) = 6,7-дифторхиноксалин-2-он (**3d**) > 1,3-диметиллумазин (**5b**) > 6,7-дифторхиноксалин (**3b**) > хиноксалин (**3a**). Полученная зависимость может служить диагностическим критерием для качественной оценки реакционной способности соединений по отношению к нуклеофилам, что было подтверждено в ходе экспериментов.

4. Получены ряды новых производных хиноксалина, хиноксалин-2-она и лумазина в реакциях конденсированных пиразинов с С-нуклеофилами. При взаимодействии хиноксалин-2-она с β -дикарбонильными соединениями образуются производные новой гетероциклической системы - 6а,7-дигидро-5Н-пиридо[1,2-а]хиноксалин-6,8-диона.

5. Впервые в качестве нуклеофильных агентов в реакциях нуклеофильного замещения водорода в хиноксалинах использованы алифатические альдегиды. При этом обнаружены новые примеры домино-превращений с образованием производных пиридо[1,2-а]хиноксалин-6,8-диона.

6. Методом спектроскопии ЯМР изучена регионарность нуклеофильного замещения атомов фтора в 6,7-дифторхиноксалинах и 6,7-дифторхиноксалин-2-онах. Установлено, что заместители в гетероциклической части молекул хиноксалинов вызывают дифференциацию химических сдвигов фтора. Наибольшую дифференциацию химических сдвигов атомов фтора вызывает оксогруппа в гетероциклическом фрагменте. В согласии с этим нуклеофильному замещению в реакциях с аминами подвергается атом фтора, имеющий наибольший химический сдвиг.

7. Среди полученных соединений выявлены производные хиноксалинов, проявляющие противомикробную и противогрибковую активность. Показано, что наибольшую активность проявляют соединения, содержащие в гетероциклической части молекулы индольный, а в ароматической – пиперазиновый заместитель.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования. Полученные научные результаты открывают широкие практические возможности модификации производных конденсированных 1,4-диазинов. Используя различные типы нуклеофилов и варьируя условия протекания процесса, реакция может быть нацелена на введение новых радикалов в гетероароматическое пиразиновое кольцо или в ароматическое кольцо (для производных хиноксалина). Применение кислотной активации процесса с последующим окислением кислородом позволяет получать продукты нуклеофильного замещения водорода в экологических условиях. Особый интерес для дальнейшей работы представляет синтез новых алкиламинопроизводных фторхиноксалинового ряда и их исследование на предмет

выявления противомикробной активности. Моноалкильные производные птеридин-2,4-онов могут использоваться для синтеза новых производных птеридинов.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК:

1. **Ермакова (Коптяева) О. С.** Простой способ получения производных хиноксалина: прямое введение С-нуклеофилов в хиноксалиновое ядро путем замещения атомов водорода / Ю. А. Азев, Е. Д. Опарина, Б. В. Голомолзин, О. С. Ермакова, В. А. Бакулев // ХФЖ. – 2013. - Т. 47. - №3. - С.48-51; 0.25 п.л./0.1 п.л. (Scopus)
2. **Ермакова (Коптяева) О. С.** Новые возможности синтеза производных хиноксалина, замещенных в гетероциклическом и арильном циклах / Ю. А. Азев, М. И. Кодесс, М. А. Ежикова, А. М. Гибор, В. И. Баранов, О. С. Ермакова, В. А. Бакулев // ХФЖ. – 2013. – Т. 47. - №9. - С.498-502; 0.4 п.л./0.12 п.л. (Scopus)
3. **Ермакова (Коптяева) О. С.** Особенности превращений хиноксалинов с С-нуклеофилами: примеры димеризации гетероцикла в ходе реакции замещения водорода / Ю. А. Азев, О. С. Ермакова, В. А. Бакулев, И. С. Ковалев, А. Н. Цмокалюк, А. Н. Козицина, М. Г. Перова, В. И. Филякова // ЖОХ. – 2015. – Т. 85. - №7. - С.1635-1638; 0.26 п.л./0.1 п.л. (Scopus)
4. **Ermakova (Koptyaeva) O. S.** Unusual reactions of 6-amino-1,3-dimethyluracil with some aliphatic aldehydes / Yu. A. Azev, O. S. Ermakova, A. M. Gibor, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, V. S. Berseneva // Mend. Comm. - 2015. - V. 25. - P.310-311; 0.21 п.л./0.08 п.л. (Scopus)
5. **Ермакова (Коптяева) О. С.** Синтез пиридо[2,3-d]пиримидинов из 6-амино-1,3-диметилурацила и альдегидов / Ю. А. Азев, О. С. Ермакова, А. М. Гибор, В. А. Бакулев, М. И. Кодесс, М. А. Ежикова // ЖОрХ. – 2015. - Т. 51. - №12. - С.1784-1787; 0.35 п.л./0.12 п.л. (Scopus)
6. **Ермакова (Коптяева) О. С.** Новые возможности синтеза производных птеридина: прямое замещение водорода в 1,3-диметиллумазине при взаимодействии с С-нуклеофилами / Ю. А. Азев, О. С. Ермакова, А. М. Гибор, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс, О. Н. Чупахин // ХПС. – 2016. - Т. 52, №2. - С.373-375; 0.2 п.л./0.08 п.л. (Scopus)
7. **Ermakova (Koptyaeva) O. S.** Reactions of quinoxalin-2-one with β -diketones: a new approach to 6a,7-dihydro-5H-pyrido[1,2-a]quinoxaline-6,8-diones / Yu. A. Azev, M. I. Kodess, M. A. Ezhikova, O. S. Ermakova, V. S. Berseneva, V. A. Bakulev // Mend. Comm. - 2017. - Vol. 27. - P.97-98; 0.2 п.л./0.08 п.л. (Scopus)
8. **Ермакова (Коптяева) О. С.** Синтез производных фторхиноксалин-2(1H)-она, замещенных в гетероциклическом и арильном фрагментах молекулы / Ю. А. Азев, О. С. Ермакова, В. С. Берсенева, В. А. Бакулев, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс // ЖОрХ. – 2017. - Т. 53. - №1. - С.90-95; 0.35 п.л./0.15 п.л. (Scopus)
9. **Ермакова (Коптяева) О. С.** Особенности превращений 6,7-дифторхиноксалина с индолами: синтез индолильных замещенных 6,7-дифторхиноксалинов и производных трис(индолил-3-ил)метана / Ю. А. Азев, О. С. Ермакова, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс, В. С. Берсенева, И. С. Ковалев // ХПС. – 2017. - Т. 53. - №3. - С.519-522; 0.3 п.л./0.1 п.л. (Scopus)
10. **Ermakova (Koptyaeva) O. S.** Synthesis of the 6-oxidopyrido[1,2-a]quinoxalinium derivatives from quinoxalin-2-one and aldehydes – new examples of domino reactions / Yu. A. Azev, O. S. Ermakova, V. S. Berseneva, M. I. Kodess, M. A. Ezhikova, I. N. Ganebnykh // Mendeleev Communications. – 2017. – Vol.27. - P. 637-639; 0.2 п.л./0.08 п.л. (Scopus)

Тезисы докладов конференций

11. **Ермакова (Коптяева) О. С.** Новые возможности синтеза производных хиноксалина, замещенных в гетероциклическом и арильном циклах / Ю. А. Азев, О. С. Ермакова, М. И. Кодесс, М. А. Ежикова // Проблемы теоретической и экспериментальной химии. XXIII Российская молодежная конференция. Тезисы докладов. Екатеринбург. 2013. - С.492 (0.10 п.л./0.05 п.л.).
12. **Ермакова (Коптяева) О. С.** 6,7-дифторхиноксалин как донор углеродных фрагментов в реакции с нуклеофилами / Ю. А. Азев, О. С. Ермакова, И. С. Ковалев // Проблемы теоретической и экспериментальной химии. XXIII Российская молодежная конференция. Тезисы докладов. Екатеринбург. 2013. - С.493 (0.10 п.л./0.05 п.л.).
13. **Ермакова (Коптяева) О. С.** Особенности превращений хиноксалинов с C-нуклеофилами: примеры димеризации гетероцикла в ходе реакции замещения водорода / Ю. А. Азев, О. С. Ермакова, В. А. Бакулев, А. Н. Цмокалюк, А. Н. Козицина, М. А. Первова, В. И. Филякова // Уральский научный форум «Современные проблемы органической химии». Тезисы докладов. Екатеринбург. 2014. - С.147 (0.10 п.л./0.05 п.л.).
14. **Ермакова (Коптяева) О. С.** Неизвестные превращения 6-амино-1,3-диметилурацила с некоторыми альдегидами, содержащими кратную связь / О. С. Ермакова, Ю. А. Азев, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс // Проблемы теоретической и экспериментальной химии. XXV Российская молодежная конференция. Тезисы докладов. Екатеринбург. 2015. - С.392-393 (0.10 п.л./0.05 п.л.).
15. **Ермакова (Коптяева) О. С.** Новые синтезы производные пиридо[2,3-d]пиримидинов на основе 6-амино-1,3-диметилурацила / О. С. Ермакова, Ю. А. Азев, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс, В. А. Бакулев // Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты. Тезисы докладов. Санкт-Петербург. 2015. - С.191 (0.10 п.л./0.05 п.л.).
16. **Ермакова (Коптяева) О. С.** Первые примеры реакций прямого замещения водорода в 1,3-диметиллумаazine при взаимодействии с C-нуклеофилами / О. С. Ермакова, Ю. А. Азев, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс, В. А. Бакулев, О. Н. Чупахин // IV Всероссийская конференция по органической химии. Тезисы докладов. Москва. 2015. - С.143 (0.10 п.л./0.05 п.л.).
17. **Ермакова (Коптяева) О. С.** Синтез производных фторхиноксалина, замещенных в гетероциклическом и арильном фрагментах / О. С. Ермакова, Ю. А. Азев, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс, А. Н. Цмокалюк, А. Н. Козицина, В. А. Бакулев, О. Н. Чупахин // IV Всероссийская конференция по органической химии. Тезисы докладов. Москва. 2015. - С.144 (0.10 п.л./0.05 п.л.).
18. **Ермакова (Коптяева) О. С.** Превращения конденсированных пиразинов с нуклеофилами: новые возможности синтеза аналогов природных биологически активных соединений / О. С. Ермакова, Ю. А. Азев, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс // Проблемы теоретической и экспериментальной химии. XXVI Российская молодежная конференция. Тезисы докладов. Екатеринбург. 2016. - С.415-416 (0.10 п.л./0.05 п.л.).
19. **Ермакова (Коптяева) О. С.** Конкурентное нуклеофильное замещение фтора и водорода в 6,7-дифторхиноксалинах / О. С. Ермакова, Ю. А. Азев, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс, М. З. Шафиков, В. А. Бакулев, О. Н. Чупахин // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Тезисы докладов в пяти томах. Уральское отделение Российской академии наук. – 2016. – Т. 1. - С.120 (0.10 п.л./0.05 п.л.).
20. **Ермакова (Коптяева) О. С.** Новые возможности и особенности синтеза производных хиноксалина / О. С. Ермакова, Ю. А. Азев, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс // Проблемы теоретической и экспериментальной химии. XXVII Российская молодежная конференция. Тезисы докладов. Екатеринбург. 2016. - С.372-373 (0.10 п.л./0.05 п.л.).
21. **Ермакова (Коптяева) О. С.** Новые возможности синтеза и противомикробная активность производных хиноксалина / О. С. Ермакова, Ю. А. Азев, В. А. Бакулев, О. Н.

Чупахин, Н. А. Герасимова, Н. П. Евстигнеева, Н. В. Зильберберг, Н. В. Кунгуров, С. Ю. Баландина // Международный конгресс, посвященный 60-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН. Тезисы докладов. Екатеринбург. 2017. - С.130 (0.10 п.л./0.05 п.л.).

22. **Ермакова (Коптыева) О.С.** New possibilities and features of synthesis of quinoxaline derivatives / Yu. A. Azev, O. S. Ermakova, V. A. Bakulev, O. N. Chupakhin // 26th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress. Book of abstracts. Regensburg (Germany). 2017. – p. 169 (0.10 п.л./0.05 п.л.).

23. **Ермакова (Коптыева) О. С.** Особенности функционализации хиноксалинов при взаимодействии с С-нуклеофилами в условиях кислотного катализа / О. С. Ермакова, А. Н. Цмокалюк, А. В. Ивойлова, Ю. А. Азев // Проблемы теоретической и экспериментальной химии. XXVII Российская молодежная конференция. Тезисы докладов. Екатеринбург. 2018. - С.343 (0.10 п.л./0.05 п.л.).

24. **Ермакова (Коптыева) О. С.** Новые возможности функционализации 6-гидразинопобудованных 1,3-диметилурацила: синтез 5-замещенных побудованных 1,3-диметилбарбитуровой кислоты и 5,7-диметилпиразоло[3,4-d]пиримидин-4,6-диона / О. С. Ермакова, Ю. А. Азев, И. А. Косменюк. М. А. Безматерных // Проблемы теоретической и экспериментальной химии. XXVII Российская молодежная конференция. Тезисы докладов. Екатеринбург. 2018. - С.3464 (0.10 п.л./0.05 п.л.).

25. **Ермакова (Коптыева) О.С.** Новые возможности синтеза фторсодержащих побудованных хиноксалина их антибактериальная и фунгистатическая активность / О. С. Ермакова, И. А. Косменюк, Н. А. Герасимова, Н. П. Евстигнеева, Н. В. Зильберберг, Н. В. Кунгуров, Ю. А. Азев, О. Н. Чупахин // Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов, II международная конференция. Тезисы докладов. Екатеринбург. 2018. – С.241 (0.10 п.л./0.05 п.л.).

26. **Ермакова (Коптыева) О.С.** Функционализация дифторхиноксалинов в условиях кислотного и основного катализа / О. С. Ермакова, А. В. Ивойлова, А. Н. Цмокалюк, Ю. А. Азев, О. Н. Чупахин // Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов, II международная конференция. Тезисы докладов. Екатеринбург. 2018. – С.151 (0.10 п.л./0.05 п.л.).

Благодарности. Автор выражает глубокую и искреннюю благодарность своему научному руководителю д.х.н. профессору Бакулеву В. А., а также к.х.н. Азеву Ю. А. за научное руководство и неоценимую помощь в проведении исследований; профессору кафедры органической и биомолекулярной химии, академику РАН Чупахину О. Н. за постоянное внимание и помощь в работе; сотрудникам Института органического синтеза УрО РАН, г. Екатеринбург: заведующему лабораторией спектральных методов исследования к.х.н. Кодессу М. И., а также к.х.н. Ежиковой М. А. за проведение двумерных экспериментов ЯМР, к.х.н. Слепухину П.А. за проведение рентгеноструктурного анализа; доценту, к.х.н. Ельцову О. С. и всему коллективу лаборатории ЯМР ХТИ УрФУ за проведение исследований методом спектроскопии ЯМР; научному сотруднику Цмокалюк А.Н. и аспиранту Ивойловой А. В. за проведение вольт-амперометрических исследований, а также методом ЭПР; научному сотруднику Шафикову М.З. за проведение квантово-химических расчетов и всему коллективу кафедры Технологии органического синтеза за помощь и поддержку при выполнении исследований. Некоторые разделы данной работы были выполнены в рамках гранта РФФИ (№18-33-00727 мол_а) и гранта РНФ (№ 18-13-00161).