

УТВЕРЖДАЮ

Врио директора ФИЦ КазНЦ РАН,

академик РАН Синяшин О.Г.

19 03 2019 года

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу О.С. Коптяевой “Взаимодействие конденсированных пиразинов с нуклеофилами”, представленную к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Хиноксалин(он)ы [Mamedov, V.A. **Quinoxalines: Synthesis, Reactions, Mechanisms and Structure**; Springer International Publishing AG Switzerland **2016**, 452] являются представителями важного класса азотсодержащих гетероциклов, которые содержатся в различных природных продуктах и биологически активных соединениях. Их противовирусная и антибактериальная активность широко известны. Они также являются сильными противоопухолевыми агентами. Кроме того, хиноксалиновый остов входит в состав комбинированных препаратов различного назначения, электролюминесцентных материалов и красителей. Хиноксалины являются важнейшими структурными фрагментами различных макроциклических антибиотиков, таких как эхиномицин, левомицин и актинолеутин, которые, как известно, ингибируют рост грамположительных бактерий, и обладают антиопухолевой активностью. В дополнение к биологическому и фармацевтическому эффектам молекулы, состоящие из хиноксалиновой единицы, имеют много важных применений в материаловедении. Например, производные хиноксалина полезны в качестве электролюминесцентных материалов, органических полупроводников, красителей и электрических/фотохимических материалов. Их способность собирать как синглетную, так и триплетную энергию для излучения повышает эффективность устройства. Кроме этого, функционализированные производные хиноксалин(он)ов широко используются в органическом синтезе, например, показано, что они открывают прямой путь к различным ранее недоступным производным бензимидазол(он)ов [(a) Hassner, A.; Namboothiri, I. *Organic Syntheses Based on Name Reactions*; Elsevier: Amsterdam, **2012**, 3rd ed., p. 299. (b) Mamedov, V.A. *RSC Adv.* **2016**, 6, 42132–42172].

Из-за этой практической значимости производных хиноксалинов разработано много разнообразных методов их синтеза. Все эти методы можно разделить на две группы. В первую группу входит огромное количество способов непосредственного синтеза соединений с хиноксалиновым остовом из различных доступных реагентов. Вторая группа методов включают в себя функционализацию простых, более доступных, производных хиноксалинов, самыми распространёнными среди которых являются реакции нуклеофильного замещения анионно-стабилизированных групп (-Hal, -SO₃R, -NO₂ и др.). Широкое распространение в последнее

соединений, соединенных одинарными углерод-углеродными связями, таким образом разработаны **новые подходы** к синтезу разнообразных конденсированных пиазин(он)овых систем, **базирующиеся на обычных, иногда и необычных, термических превращениях σ^H -аддуктов**, ведущих к различным желаемым продуктам замещения, иногда продуктам распада, представляющих также определённый интерес для понимания основ органической химии.

В этом состоит основная суть рецензируемой работы и ее ценность.

Успешным направлением эксплуатации синтетических возможностей исследуемого класса соединений является, в частности, использование их в реакции с различными С-нуклеофилами, а именно 5-метилциклогексан-1,3-дионом, 5-метилциклогексан-1,3-дионом, 1-индан-1,3-дионом, резорцином и 1,3-диметилпиридин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионом в синтезе би(гетеро-гетеро)-, би(гетеро-карбо)-циклических соединений. Выявлены закономерности протекания реакции с этими соединениями. Показано, что направление реакций и структура образующихся продуктов и выхода конечных продуктов зависят как от характера конденсированного пиазин(он)а, так и от применяемого С-нуклеофильного реагента. В результате этих исследований разработаны методы синтеза функционализированных бициклических систем, состоящих из хиноксалиновых, птерициновых, индольных, циклогександионовых, бензольных колец.

Несомненно, представляют определенный интерес изученные в работе реакции хиноксалинов с 3-метил-1-фенилметилпиразол-5-оном в присутствии основания, которые протекают сложнее и приводят к смеси продуктов, состоящей из производных тетракис-пиразолилэтана (7), дипиразолилметана (8) и *орто*-фенилендиамина (либо его дифторпроизводного), что представляет **особый интерес** для понимания химии хиноксалина. Однако условия реакции, приведенные для получения соединения 8, в Обсуждении результатов и Экспериментальной части различаются: в одном случае (DMF, Δ , 10 min), в другом нагревание при 240-250 °С в течение 10-15 мин, видимо без растворителя, так как образуется твёрдый остаток. В разделе Обсуждение результатов (стр. 42) и в Экспериментальной части (стр. 92) есть путаница в структуре соединения 7. Структура этого соединения в диссертации (два раза), в автореферате (один раз) и в статье автора (ссылка 101) приведена с двумя лишними протонами, а в другой статье (ссылка 147, где диссертант не соавтор) структура правильна. Желательно было привести собственные данные, подтверждающие структуры 7 и 8 в диссертации, чтобы избежать этой неточности.

Выявлены закономерности реакции хиноксалинов 3a,b с 1,3-дикетонами: димедоном, индандионом и 1-фенил-3-метилпиразол-5-оном в растворе ДМСО при добавлении кислоты, что приводит к образованию продуктов монозамещения атома водорода, в то же время хиноксалин 3a взаимодействует с 1,3-диметилбарбитуровой кислотой в водном ДМСО при комнатной температуре с образованием продукта монозамещения без внешнего катализа. Выхода основных продуктов в этих реакциях составляют 25-50%, но в ряде случаев (реакции с димедоном, индандионом и 1-фенил-3-метилпиразолоном-5) реакции протекают с образованием не только продуктов S_N^H , но и “димеров” хиноксалина 21a,b с выходом 5%-10%. В целом эти результаты заслуживают внимания и являются достижением диссертанта. При этом следует от-

соединений, соединенных одинарными углерод-углеродными связями, таким образом разработаны **новые подходы** к синтезу разнообразных конденсированных пиазин(он)овых систем, **базирующиеся на обычных, иногда и необычных, термических превращениях σ^H -аддуктов**, ведущих к различным желаемым продуктам замещения, иногда продуктам распада, представляющих также определённый интерес для понимания основ органической химии.

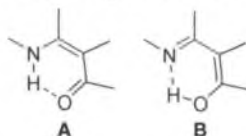
В этом состоит основная суть рецензируемой работы и ее ценность.

Успешным направлением эксплуатации синтетических возможностей исследуемого класса соединений является, в частности, использование их в реакции с различными С-нуклеофилами, а именно 5-метилциклогексан-1,3-дионом, 5-метилциклогексан-1,3-дионом, 1-индан-1,3-дионом, резорцином и 1,3-диметилпиридин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионом в синтезе би(гетеро-гетеро)-, би(гетеро-карбо)-циклических соединений. Выявлены закономерности протекания реакции с этими соединениями. Показано, что направление реакций и структура образующихся продуктов и выхода конечных продуктов зависят как от характера конденсированного пиазин(он)а, так и от применяемого С-нуклеофильного реагента. В результате этих исследований разработаны методы синтеза функционализированных бициклических систем, состоящих из хиноксалиновых, птерициновых, индольных, циклогександионовых, бензольных колец.

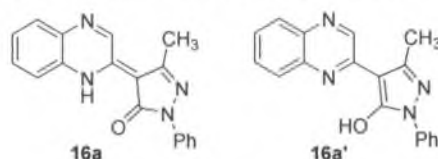
Несомненно, представляют определенный интерес изученные в работе реакции хиноксалинов с 3-метил-1-фенилметилпиразол-5-оном в присутствии основания, которые протекают сложнее и приводят к смеси продуктов, состоящей из производных тетракис-пиразолилэтана (7), дипиразолилметана (8) и *орто*-фенилендиамина (либо его дифторпроизводного), что представляет **особый интерес** для понимания химии хиноксалина. Однако условия реакции, приведенные для получения соединения 8, в Обсуждении результатов и Экспериментальной части различаются: в одном случае (DMF, Δ , 10 min), в другом нагревание при 240-250 °С в течение 10-15 мин, видимо без растворителя, так как образуется твёрдый остаток. В разделе Обсуждение результатов (стр. 42) и в Экспериментальной части (стр. 92) есть путаница в структуре соединения 7. Структура этого соединения в диссертации (два раза) и в статье автора (ссылка 101) приведена с двумя лишними протонами, а в другой статье (ссылка 147, где диссертант не соавтор) структура правильна. Желательно было привести собственные данные, подтверждающие структуры 7 и 8 в диссертации, чтобы избежать этой неточности.

Выявлены закономерности реакции хиноксалинов 3a,b с 1,3-дикетонами: димедоном, индандионом и 1-фенил-3-метилпиразол-5-оном в растворе ДМСО при добавлении кислоты, что приводит к образованию продуктов монозамещения атома водорода, в то же время хиноксалин 3a взаимодействует с 1,3-диметилбарбитуровой кислотой в водном ДМСО при комнатной температуре с образованием продукта монозамещения без внешнего катализа. Выхода основных продуктов в этих реакциях составляют 25-50%, но в ряде случаев (реакции с димедоном, индандионом и 1-фенил-3-метилпиразолоном-5) реакции протекают с образованием не только продуктов S_N^H , но и “димеров” хиноксалина 21a,b с выходом 5%-10%. В целом эти результаты заслуживают внимания и являются достижением диссертанта. При этом следует от-

метить, что для соединений с 3-диоксо-5,5-диметилциклогексан-2-илиденовым (**17a,b**), 1,3-диоксоиндан-2-илиденовым (**18a,b**), 3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-оновым (**16a,b**) фрагментами должно иметь место существование внутримолекулярных водородных связей типа **A** или **B**. Замечу, что данные, приведенные в диссертации, не противоречат этому утверждению.



Например, показано, что в результате реакции хиноксалина **3a** с 3-метил-1-фенил-1-пиразол-5-оном образуется 2-(1-фенил-3-метил-5-оксипиразол-4-илиден)-1*H*-1,2-дигидрохиноксалин (**16a**) с выходом 36% в качестве основного продукта и 2,2'-бисхиноксалин (**21a**) (кстати, это соединение следует называть 2,2'-бихиноксалином, а не 2,2'-бисхиноксалином) в качестве побочного продукта с выходом 4%. Описанные данные ЯМР ^1H не противоречат, но и не подтверждают приведённую структуру **16a**. Отсутствует сигнал от одного протона, по-видимому, NH протона, если эта структура установлена правильно. Поскольку сигнал от этого протона отсутствует, можно предположить, что соединение имеет другую структуру – **16a'** с енольной OH группой, которая обычно резонирует в области 11.5-20.0 м.д. и поэтому в анализируемой области спектра этого сигнала нет. Структура **16a'** с двумя ароматическими системами, связанными одинарной связью, более гибкая, энергетически более выгодная, чем **16a**. К сожалению, отсутствуют ИК-спектральные данные для этого соединения.



Это относится и к продукту реакции 6,7-дифторхиноксалина (**3b**) с 3-метил-1-фенил-1-пиразол-5-оном, соединению (**16b**). В его спектре ЯМР ^1H тоже отсутствует сигнал от NH (или OH) протона. В спектре ЯМР ^1H соединения **17a** отсутствуют сигналы метиленовых групп и NH группы, в то же время в спектре ЯМР ^1H соединения **17b** есть сигнал в области 18.27 м.д. В приведённой в диссертации структуре **18a** нет OH группы, но в описании ЯМР ^1H данных приведён сигнал 13.51 (уш. с., 1H, OH). Этот сигнал действительно от OH группы или от NH группы?

Несомненно, представляет определенный интерес выявление особенности реакций хиноксалина **3b** с 1- и 2-метилиндолами (**28a,b**), в ходе исследования которых было установлено, что реакция при 110 °C в уксусной кислоте в течение 35 часов протекает с образованием не только соответствующих продуктов замещения водорода (**29a,b**) с выходами 25-36%, но и с образованием соответствующих производных трис(индол-3-ил)метана (**30a,b**) (10-12%). Не вызывает сомнения, что соединения **30a,b** были получены и охарактеризованы при сопоставлении с литературными (ссылки 120, 121) данными. Хотелось бы знать, в каком растворителе диссертант снимал спектр ЯМР ^1H соединения **30a** для сопоставления, так как спектр этого соединения в литературе (ссылка 120) описан в Pyr/d_5 . Кстати, ссылки 120 и 160 в диссертации

одно и то же. Механизм образования соединений **30a,b** (схема 2.12) и описание этой схемы вызывают много вопросов. Например, как промежуточное соединения **A** переходит в промежуточное соединения **B**? Как фрагмент $-\text{NH}-\text{CHOH}-$ в **A** превращается в фрагмент $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ в **B**? Как происходит атака индола на соединение **A**, прямо на sp^3 гибридизированный атом С или связь $-\text{NH}-\text{CH}-$ предварительно окисляется с образованием $-\text{N}=\text{C}-$ связи? Ряд вопросов возникает и для стадии образования соединения **30a,b** из промежуточного соединения **C**. Например, атака индола происходит прямо на sp^3 гибридизированный атом С в промежуточном соединении **C**, или до атаки индола элиминируется бензимидазольный фрагмент? Если автор был бы знаком с современными работами по химии хиноксалинов, он не столкнулся бы с этими вопросами. Ещё одним успешным направлением эксплуатации синтетических возможностей исследуемого класса соединений, а именно хиноксалин-2-онов, является исследование их поведения по отношению к β -дикарбонильным соединениям. В результате синтезированы 6a,7-дигидро-5*H*-пиридо[1,2-*a*]хиноксалин-6,8-дионы (**49a-c**), а структуры этих соединений установлены комплексным анализом данных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , в том числе 2D экспериментами $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC и HMBSC, а также $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ HMQC и HMBSC, поэтому не вызывают сомнения. Что касается интерпретации спектров ЯМР ^1H , следует отметить, что 10-метил-6a,7-дигидро-5*H*-пиридо[1,2-*a*]хиноксалин-6,8-дион (**49a**) в своём составе содержит АВХ-систему и из приведённого в диссертации спектра ЯМР ^1H (рис. 2.5) видны характерные сигналы для этой системы 2.77 (д.д), 2.89 (д.д) и 4.4-4.43 (м), хотя в экспериментальной части диссертации эти сигналы охарактеризованы как 2.77 (д.д, 1H, $J = 16.9, 8.1, \text{H}^{7b}$); 2.89 (д.т, 1H, $J = 16.9, 1.3, \text{H}^{7a}$); 4.42 (д.д., 1H, $J = 8.1, 1.6, \text{H}^{6a}$), что некорректно, так как АВ часть АВХ-системы чаще всего характеризуется в виде комбинации из двух АВ систем, позволяющих вычислить константы J_{AB} , J_{AX} и J_{BX} . Что касается X части спектра, она в идеальном виде проявляется в виде мультиплета из 6-ти линий, но в зависимости от значения химических сдвигов протонов и знака констант J_{AX} и J_{BX} может иметь самые разнообразные формы, в том числе и в виде "д.д". Этот часть спектра позволяет вычислить только сумму констант ($J_{\text{AX}} + J_{\text{BX}}$), а не те константы, которые приведены в диссертации. Поскольку на спектре (рис. 2.5.) не приведены значения химических сдвигов, невозможно их точно определить, но из приведённых данных можно предположить, что $J_{\text{AB}}=16.9$, $J_{\text{AX}}=8.1$ (либо 9.4) и $J_{\text{BX}}=1.3$ Гц. Это относится и к описанию соединения **49б**, где для протона X (H6a) приведено две константы, что неправильно.

Другим успешным направлением рецензируемого исследования в синтетическом плане и в плане понимания пути протекания являются реакции с участием 6,7-дифторхиноксалин(он)ов, а также их бициклических производных с 3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-оновым **16b**, 5,5-диметилциклогексан-1,3-дионовым **17b** и 2*H*-индан-1,3-дионовыми фрагментами **18b** с O- и N-нуклеофильными реагентами, а именно с пропаргиловым и этиловым спиртами и пиперазином, N-метилпиперазином и морфолином. В результате этих реакций синтезирован ряд би- и тригетероциклических систем с различными фармакофорными фрагментами и для 13-и из них исследованы противомикробная и противогрибковая активности. В ходе работы 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* и *Staphylococcus aureus*. В качестве контроля использовался препарат Спектиномицин. Анализ приведённых в таблице 9 (Антимикробная активность полученных соединений) данных указывает, в каком направлении двигаться дальше и в синтетическом плане, и в плане поиска биологически активных соединений.

Таким образом, поставленные цели соискателем были достигнуты полностью.

Достижение этих целей – получение новых высокорекреационноспособных полифункциональных би- и тригетероциклических и гетеро-карбоциклических систем, сама возможность получения на основе работ соискателя представления о факторах, управляющих поведением хиноксалин(он)ов и птерицинов и их полифункциональных производных в условиях реакции нуклеофильного замещения и различных гетероциклоконденсаций, представляет **практическую ценность**, так как позволяет ввести в синтетический обиход новые полезные соединения.

Полученные в диссертационной работе Ольги Сергеевны результаты открывают новые **перспективы** в плане синтеза и поиска фармакологически интересных би- и тригетероциклических и гетеро-карбоциклических соединений с использованием в реакциях с конденсированными пиразинами вместо обычных нуклеофильных реагентов таутомероспособные карбо- и гетероциклические системы.

Диссертация состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения полученных результатов, экспериментальной химической и биологической частей, выводов, списка цитируемой литературы из 165 наименований. Она изложена на 142 страницах компьютерной верстки, содержит 70 схем, 13 рисунков и 10 таблиц.

Литературный обзор (впрочем, как и вся диссертация) написан хорошо и легко читается, но он не полностью охватывает современные тенденции химии хиноксалин(он)ов и птерицинов и использование их в синтезе карбо- и гетероциклических систем с С-С-связью.

Работа выполнена с привлечением комплекса физико-химических методов, в том числе ЯМР ^1H и ^{13}C спектральных методов, включая 2D эксперименты ^1H - ^{13}C HSQC и HMBC и ^1H - ^{15}N HMQC и HMBC, ЭПР, различные масс-спектрометрические (ESI, HRMS) методы анализа, электрохимический метод анализа, а в некоторых случаях рентгеноструктурный анализ. Следует, однако, отметить, что для идентификации соединений не применялся метод ИК спектроскопии, хотя большинство синтезированных соединений содержит легко идентифицируемые ИК-спектроскопией группировки.

Обсуждение результатов проведено квалифицированно, что гарантирует **надежность и достоверность** как полученных результатов, так и выводов, сделанных на их основе.

Отмеченные недостатки не изменяют общего положительного впечатления от рецензируемой работы. Автореферат диссертации полностью отражает ее содержание.

Считаю, что Диссертация и Автореферат диссертации отвечают современным требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук

по специальности 02.00.03 – органическая химия, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

С содержанием диссертации О.С. Коптяевой научное сообщество ознакомлено полно и своевременно по десяти её статьям, двадцати шести тезисам выступлений и по докладам на международных и всероссийских конференциях.

Полученные О.С. Коптяевой результаты могут быть использованы в работе лабораторий и кафедр, специализирующихся в области химии гетероциклических соединений и синтетической органической химии, в частности, в Екатеринбургском, Московском, С.-Петербургском и Казанском университетах, ИОФХ им. А.Е. Арбузова ОСП ФИЦ “Казанский научный центр Российской академии наук” и Пермском государственном национальном исследовательском университете. Они могут быть также использованы при чтении курсов органической химии в любых ВУЗах при изложении химии гетероциклических соединений.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании научного семинара лаборатории Химии гетероциклических соединений Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ОСП ФИЦ “Казанский научный центр Российской академии наук” 27 марта 2019 года (протокол № 11).

Заведующий лабораторией
химии гетероциклических соединений
Института органической и физической химии
им. А.Е. Арбузова ОСП ФИЦ
“Казанский научный центр РАН”
доктор химических наук, профессор

Мамедов Вахид Абдулла оглы

Россия, Республика Татарстан, 420088,
г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8
тел.: (843) 273-93-65
e-mail: mamedov@iopc.ru