

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию **Коптяевой Ольги Сергеевны**

«Взаимодействие конденсированных пиазинов с нуклеофилами»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук

по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Коптяевой Ольги Сергеевны посвящена поиску новых эффективных методов структурной модификации производных хиноксалинов, лумазинов и их аналогов, синтезу новых представителей этих рядов гетероциклических систем и исследованию их биологической активности.

Большая часть работы посвящена решению сугубо синтетических проблем, возникающих при введении в хиноксалиновые и родственные системы полифункциональных и фармакофорных структурных фрагментов карбо- и гетероциклического ряда, причем акцент сделан на наименее изученных и наиболее проблемных конструктивных реакциях формирующих новую связь углерод-углерод. Помимо этого, в работу включены два вспомогательных, но идейно связанных с синтетическими задачами, раздела: электрохимическое восстановление хиноксалинов и их аналогов, а также расчетные исследования, выполненные для фторированных хиноксалинов и хиноксалонов. В качестве основного синтетического инструмента для реализации задуманных планов, автор выбрала реакцию нуклеофильного замещения водорода в гетероароматическом кольце. Этот подход, несомненно, имеет целый ряд преимуществ, к которым, прежде всего, относятся отсутствие необходимости предварительной функционализации исходного гетероцикла, а также использования дорогостоящих лигандов и соединений переходных металлов. Последнее очень важно при выборе метода синтеза соединений, интересных в качестве потенциальных лекарственных средств. Еще один метод, который был использован в работе – это нуклеофильное ароматическое замещение фтора.

Диссертация содержит все разделы, необходимы для адекватной оценки качества проделанной работы. Материал изложен на 144 страницах и состоит из трех глав, заключения и списка литературы, насчитывающего 165 ссылок. Литературный обзор, изложенный на 28 страницах, состоит из двух частей, первая из которых посвящена реакциям нуклеофильного замещения галогенов в производных хиноксалина и

конденсированных пиразинах. Во второй части литобзора проведен анализ работ, посвященных реакциям нуклеофильного замещения водорода в хиноксалинах и родственных системах. Материал в этой главе, в целом, изложен логично, написан хорошим научным языком и достаточно полно отражает актуальность тех проблем, на решение которых направлена настоящая работа.

Основная идея исследования заключалась в разработке метода прямого введения С-нуклеофила в пиразиновый фрагмент конденсированной системы (или аннелирование нового цикла), т.е. не через алкильные или ацильные иминиевые соли, что делалось прежде, а через их протонированные формы. Это решение позволяет сильно упростить синтетические схемы, сокращая количество их стадий.

В начале второй главы «Обсуждение результатов» представлены данные по электрохимическому восстановлению протонированных форм главных объектов исследования, конденсированных пиразинов, выбранному в качестве условной модели стадии взаимодействия этих систем с нуклеофильными реагентами. Основной вывод, вытекающий из полученных результатов, сводится к тому, что уменьшение потенциалов восстановления протонированных гетероциклов в ряду: пиримидо[5,4-*e*][1,2,4]триазины > лумазины > дифторированные хиноксалины > хиноксалины коррелирует с их реакционной способностью по отношению к С-нуклеофилам. На мой взгляд, этот результат, несмотря на кажущуюся очевидность, очень важен, поскольку, на самом деле, активность этих соединений по отношению к нуклеофилам в кислой среде есть равнодействующая как минимум двух параметров: основности гетероциклического субстрата (его способности переходить в активную форму) и его электронодефицитности (нежелания переходить в активную протонированную форму). Возможно, именно этот тонкий баланс достаточно адекватно отражается результатами вольтамперометрических измерений.

В следующей части этой главы описаны результаты исследования реакций конденсированных пиразинов, включая пиразолоновые производные, с циклическими енолами карбо- и гетероциклического ряда, а также с полиатомными фенолами. Выбор именно такого набора С-нуклеофилов, лично мне вполне понятен и не требует дополнительного обоснования. Автору удалось подобрать условия проведения реакций и получить положительные результаты в большинстве

случаев. Отдельного внимания заслуживает реакция хиноксалинонов с алифатическими альдегидами. Эта интересная реакция хиноксалин-2-она с двумя эквивалентами альдегида позволяет в одну стадию аннелировать пиридиновый цикл по связи C3-N4, с образованием пиридо[1,2-*a*]хиноксалиниевых производных. Результаты, представленные в разделах 2.7.1-2.7.3 по региоселективности замещения фтора в дифторированных хиноксалинах и хиноксалолах гетероатомными нуклеофилами, очень интересны и имеют несомненную научную ценность как важный этап в поиске эффективных путей к сложным фторированным пиразиноконденсированным системам. Законченность всему исследованию придают результаты последнего раздела, посвященного исследованию биологической активности синтезированных соединений. То обстоятельство, что среди полученных соединений сразу нашлись производные хиноксалина с заметным уровнем противомикробной и противогрибковой активности, является очередным аргументом, подтверждающим актуальность выбранной тематики.

В целом диссертанткой проделана большая экспериментальная работа. Синтезировано и полностью охарактеризовано более 60 новых соединений. Исчерпывающие данные по структуре всех соединений представлены в экспериментальной части диссертации. Дополнительно в обсуждении результатов приведен подробный анализ экспериментов по двумерной спектроскопии ЯМР, поэтому строение полученных соединений не вызывает сомнения.

Выводы, приведенные в заключительной части работы, представляются вполне обоснованными, научно значимыми и корректными, кроме вывода 2, где, по-видимому, стоило бы перечислить конкретные типы протестированных нуклеофилов. Наверное, этот вывод не стоит обобщать на все нуклеофильные реагенты.

В целом выполненное исследование оставляет очень хорошее впечатление и, тем не менее, по тексту представленной диссертации есть ряд непринципиальных замечаний и вопросов.

1. В тексте местами встречаются неудачные фразы и термины. В частности, функциональные группы, как, впрочем, и все другие замещающие группы некорректно называть радикалами («...при изменении радикала (F, Cl, Br, I, S^{OPh},

SO₂Ph)..», стр. 15). Далее, такая фраза, как: «связь С-Н более склонна к нуклеофильной атаке, чем атом углерода, связанный с другими радикалами» (стр. 26), не очень понятна. Не очень корректной выглядит и такая фраза на стр. 66: «...протекает в результате первоначальной атаки С=N-связи хиноксалин-2-она α-углеродным атомом концевой алкильной группы β-дикетона...», поскольку реакция реализуется через енольную форму, в которой нет концевой алкильной группы.

4. Названия некоторых разделов главы 2, на мой взгляд, следовало бы формулировать более конкретно. Например, в разделе 2.4.1 «Взаимодействие хиноксалинов с С-нуклеофилами в присутствии кислоты» на самом деле речь идет только о реакциях циклических енолов.

3. Нелогичным выглядит расположение материала в разделах 2.5.1, 2.5.2, 2.5.3. Почему-то оптимизация методики приводится в самом конце раздела, уже после синтезов. Кроме того, странно, что одни и те же условия, включая температуру и время реакции, считаются оптимальными для таких разных по природе нуклеофилов, как индолы, пиразолонны и енолы 1,3-дикетонов.

4. Не очень понятно, почему для некоторых соединений в экспериментальной части даны диапазоны выходов, а не максимальный выход.

5. Есть также некоторые претензии к использованной номенклатуре синтезированных соединений. Хотя названия почти всех соединений соответствуют реальным структурным формулам, часть из них, а именно, названия соединений 17a, 29b, 39-42, 44, 52d, 59, 61, 66-75, не совсем строго вписываются в заместительную номенклатуру IUPAC. Четыре соединения (16a, 19a, 56a и 57a) названы неправильно.

6. На схеме 2.9 (стр. 56) представлен общий механизм реакции замещения водорода в хиноксалине. Есть ли какие-либо соображения о том, какая стадия реакционной последовательности является скоростью-определяющей?

Перечисленные замечания не снижают общего хорошего впечатления от работы. В основе всех проведенных синтезов лежат новые реакции, поэтому новизна полученных результатов не вызывает сомнения. Результатом большинства из этих реакций являются достаточно сложные соединения, недоступные другими синтетическими методами, что делает многие наработки этого исследования

практически значимыми. В целом диссертация является логичным и достаточно тщательно выполненным исследованием. Все полученные результаты достоверны, и отражены в десяти статьях, опубликованных в рецензируемых научных журналах, включенных в список ВАК. Результаты исследований Коптяевой О. С. могут быть использованы в лабораториях органического синтеза и органической химии Московского Государственного университета, Санкт-Петербургского технического университета и в различных институтах РАН.

Все вышесказанное позволяет сделать заключение, что диссертация Коптяевой О. С. «Взаимодействие конденсированных пиразинов с нуклеофилами» удовлетворяет требованиям пунктов 9-14 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, как научно-квалификационная работа, а ее автор, Коптяева Ольга Сергеевна, заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

19.03.2019

Новиков Михаил Сергеевич

доктор химических наук по специальности

02.00.03 – органическая химия, доцент

профессор кафедры органической химии

Института химии

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,

199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.

Телефон: +7(812) 4289344; +89522148663; e-mail: m.novikov@spbu.ru

ЛИЧНУЮ ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ

НАЧАЛЬНИК СЛУЖБЫ КАДРОВ №3



Документ подготовлен
в порядке исполнения
трудовых обязанностей