

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Коптяевой Ольги Сергеевны на тему «**Взаимодействие конденсированных пиразинов с нуклеофилами**», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Диссертация Коптяевой Ольги Сергеевны посвящена изучению нуклеофильных реакций, протекающих по пиразиновому кольцу. Изученные реакции, по своей сути, являются примерами $C(sp^2)$ -Н фукцианизации гетероароматических соединений, и особо ценно, что данные превращения протекают без активации переходными металлами в мягких условиях и без образования больших уходящих молекул. Описанная тема исследования является логическим продолжением многолетней работы, проводимой сотрудниками УрФУ и ИОС УрО РАН. Следует отметить, что получаемые в результате изучаемых превращений, соединения являются интересными объектами для изучения их биологической активности. Более того, в работе описана перспективность использования полученных соединений как лекарственных веществ, обладающих противомикробной и противогрибковой активностью. Таким образом, представленная соискателем работа, бесспорно **является актуальной** и как с точки зрения развития методов органического синтеза, важных для многих областей соединений, так и с точки зрения прикладного использования с целью создания новых лекарственных препаратов.

Диссертационная работа построена традиционно, изложена на 144 страницах и включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, заключение, список используемых сокращений и список литературы, состоящий из 165 ссылок на российские и зарубежные источники.

Литературный обзор состоит из двух основных частей первая из которых посвящена нуклеофильному замещению галогенов в хиноксалиновом ядре и описанию классических механизмов ароматического нуклеофильного замещения из общего курса органической химии. Вторая часть посвящена нуклеофильному замещению водорода, где особое внимание уделено замещению водорода в диазинах, что является основным предметом исследования диссертации. В целом, литературный обзор не несет в себе аналитического или критического наполнения, однако его содержания достаточно для освещения, полученные ранее результаты, и он полностью соответствует диссертационной работе. Следует также отметить, что название

подразделов не всегда корректно отражают их содержание. В заключении к литературному обзору, приводится обоснование выбранного направления исследования, и подводятся общие итоги по проделанным и ранее опубликованным работам.

Во второй части приводится обсуждение полученных результатов, где помимо синтетической части, дополнительно приводятся данные по изучению противогрибковой и антимикробной активности ряда полученных соединений. Данная часть представлена в 9 подразделах.

На начальном этапе диссертанткой осуществлен выбор изучаемых объектов и проведен их синтез классическими реакциями конденсации вицинальных диаминов с глиоксалем и глиоксальной кислотой. Во-втором подразделе описаны реакции хиноксалинов с 3-метил-1-фенилметилпиразол-5-оном в присутствии основания. В результате исследования было показано необычное протекание реакции, а вместо продуктов нуклеофильного замещения были выделены продукты условной конденсации глиоксаля с пиразолоном сопровождающиеся разрушением хиноксалинового цикла с элиминированием орто-фенилендиамина. В третьем подразделе — сопоставление реакционной способности исходных конденсированных пиразинов и их протонированных форм на примере электрохимического восстановления методом (ЦВА), и изучение катион-радикалов хиноксалина и реакционной смеси хинаксолина и димедона методом ЭПР. Четвертый подраздел полностью посвящен изучению взаимодействия хиноксалинов с C-нуклеофилами и проведена небольшая оптимизация реакции, приводящая преимущественно к продуктам монозамещения по второму углерода в хиноксалиновом цикле. Далее, идет описание взаимодействия хинаксалин-2-онов с C-нуклеофильными реагентами, которые реагируют по второму атому углерода, приводя к продуктам замещения. Чуть более интересно протекают реакции с 1,3-дикарбонильными соединениями и альдегидами приводящие к трициклическим продуктам. Шестой раздел посвящен изучению птиредин-2,4-дионов с C-нуклеофилами в условиях кислотного и основного катализа. В целом, реакционная способность птиредин-2,4-дионов не отличается от таковой для хиноксалинов. Седьмой раздел посвящен модификации полученных в работе дифторхиноксалинов замещением атомов фтора OH- и NH-нуклеофилами. Далее приводятся квантово-химические расчеты изучаемых диазинов, на основании которых, делаются соответствующие выводы, что реакции контролируются орбитальным взаимодействием реагентов. В последнем разделе приводятся данные по фунгиостатической и противомикробной активности полученных соединений.

В экспериментальной части работы приводятся исчерпывающие данные по методам синтеза исходных и конечных продуктов, а также полные физико-химические и спектральные характеристики полученных соединений.

Экспериментальная часть работы выполнена на высоком уровне, что **не вызывает сомнений в достоверности полученных результатов**. Все соединения были получены в препаративных количествах, их структура и чистота убедительно доказаны при помощи ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрии, данных элементного и рентгеноструктурного анализа.

Научная новизна полученных результатов не вызывает вопросов и состоит в разработке новых синтетических подходов к неописанным ранее производным замещенных 1,4-пиразинов, установлении зависимости потенциалов электрохимического восстановления протонированных форм конденсированных азинов от их реакционной способности по отношению к нуклеофилам; изучении взаимодействия хиноксалин-2-она с β -дикарбонильными соединениями приводящим к новой гетероциклической системы - 6а,7-дигидро-5Н-пиридо[1,2-а]хиноксалин-6,8-диона.

Практическая значимость работы очень высока и заключается не только в разработке простых и эффективных методов синтеза, новых неописанных ранее замещенных 1,4-пиразинов, но и в нахождении среди этих веществ соединений, обладающих высокой противомикробной и умеренной фунгистатической активностью, что обуславливает перспективность поиска в этих рядах соединений для создания препаратов в области лечения микробных и грибковых инфекций.

Материал защищаемой работы полностью отражен в автореферате и опубликованных статьях, а также апробирован на ряде конференций.

В целом, диссертационное исследование изложено хорошо, но при прочтении диссертации возник ряд замечаний и вопросов.

А. В работе, к сожалению, встречается ряд опечаток, ошибок и неудачных выражений, например: в соединении 1.109 на стр. 34 не хватает атомов фтора; в таблице 8 указано соединение 49а, хотя речь, по-видимому, идет о соединении 51а и др. Помимо этого, во многих схемах отсутствует один из основных реагентов, а именно — окислитель, который, несомненно, должен присутствовать, так как уход гидрид-иона термодинамически невыгоден и его необходимо окислять для завершения реакции.

Б.. Название работы слишком общее. По сути, исследования при нуклеофильном замещении водорода использовались только С-нуклеофилы, а изученные ранее реакции замещения фтора в ароматическом кольце хиноксалинов, приведенные в работе, скорее представляют ценность для возможности модификации полученных соединений нежели к основному направлению исследования

В. Вопросы по существу:

1. Чем обусловлен выбор используемых нуклеофилов, помимо наличия в их структуре фармакофорных групп? Можно привести еще целый ряд *S*-нуклеофилов являющихся фармакофорами.

2. Так как выходы в ряде реакций оставляют желать лучшего, почему не использовались условия, при которых барбатировался бы окислитель (кислород) через реакционную среду, при наличии очевидного вывода из таблицы 5, где было показано, что продувка воздухом существенно увеличивает выходы в реакции?

3. Чем объясняется выход соединения **17a** 38% в условиях с продувкой азотом (таблица 5 строка 7) исключая наличие кислорода, как окислителя, в отношении с выходом 15% образовавшегося димера при восстановлении хиноксалина? В полученном соотношении явно нарушен электронный баланс.

4. Чем объясняется атака менее нуклеофильным углеродом соединений **48a** на хиноксалин **3c** (Схема 2.15), вместо углерода, замещенного двумя карбонильными группами и возможен ли другой вариант каскада, когда первоначально происходит нуклеофильная атака атомом азота хиноксалина на карбонильную группу и уже после этого внутримолекулярная нуклеофильная атака углеродом по хиноксалиновому кольцу?

Необходимо отметить, что замечания и вопросы носят лишь частный характер и нисколько не умаляют общих достоинств данной работы.

С содержанием диссертации следует ознакомить Институт элементоорганической химии им. А.Н. Несмеянова РАН (г. Москва), Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (г. Казань), Санкт-Петербургский государственный университет, химический факультет, Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН (г. Новосибирск) и др.

Диссертационная работа Коптяевой О.С. является законченным научным исследованием, отличается научной новизной, выполнена на хорошем экспериментальном и теоретическом уровне с использованием современных физико-химических методов анализа. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Автореферат полноценно отражает проведенное исследование. Результаты исследования изложены в 26 печатных работах, в том числе в 10 научных статьях в рецензируемых журналах, соответствующих требованиям ВАК РФ, предъявляемым к журналам, в которых должны быть опубликованы основные результаты работ.

По актуальности темы, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, методам исследования и практической значимости диссертационная работа «Взаимодействие конденсированных пиразинов с нуклеофилами» соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении

ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Коптяева Ольга Сергеевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент:

Кандидат химических наук
по специальности 02.00.03 –
органическая химия, доцент



Рубцов Александр Евгеньевич

24.03.2019

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Должность:

Заведующий лабораторией асимметрического синтеза

Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

Телефон: +7(342) 2565644, доб. 1347

Адрес электронной почты: rubtsov@psu.ru



Подпись *А. Е. Рубцова* загерметизировано

14.03.2019