

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Газизова Дениса Аликовича
«Синтез и свойства азоло[*a*]аннелированных птеридинов»,
представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Актуальность темы исследования. Гетероциклические соединения на протяжении многих лет являются объектом неизменного интереса химиков-органиков, что обусловлено широчайшими возможностями их практического применения – от лекарственных препаратов до новых материалов. Особое место в ряду гетероциклических соединений занимают азины, в частности, производные пиримидина, а также их конденсированные комбинации с различными азотистыми гетероциклами. Среди этих соединений известны противоопухолевые, противовоспалительные и антибактериальные агенты, ингибиторы хроматинсвязывающего белка BRD4 и др. Немалый интерес в ряду конденсированных производных пиримидина представляют азоло[*a*]аннелированные птеридины, формально объединяющие в себе два перспективных гетероциклических фрагмента: азоло[1,5-*a*]пиримидиновый и птеридиновый. Тем не менее, до настоящего времени азоло[*a*]аннелированные птеридины представляют собой довольно малоизученный класс соединений, свидетельством чему является исключительно низкая информативность литературы о таких гетероциклах. Примечательно, что синтез этих соединений является довольно нетривиальной задачей, требующей комплексного подхода и объединения различных методологий для построения гетероциклической системы. При этом слабая изученность и значительный потенциал подобных структур делает перспективным как исследование их химических свойств, так и возможностей их практического использования. Таким образом, работа Газизова Д.А., имеющая целью разработку способов синтеза новых азоло[*a*]птеридинов, исследование их реакционной способности в реакции нуклеофильного ароматического замещения водорода с π -избыточными C-нуклеофилами, а также изучение свойств полученных соединений, безусловно, выполнена в **весьма актуальной** области органической химии.

Общая структура и апробация работы. Представленная диссертация построена традиционно и состоит из трех глав – литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка цитируемой литературы, а также четырёх приложений. Диссертация изложена на 194 страницах, содержит 89 схем, 14 таблиц, 37 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы состоит из 203 наименований. Основное содержание диссертационного исследования изложено в 4 статьях в журналах, входящих в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых международными библиографическими базами данных (Scopus, Web of Science). Полученные результаты были также доложены на 5 конференциях различного уровня, в том числе всероссийских и международных.

Литературный обзор. Литературный обзор начинается с краткого описания важнейших природных пирроло- и азолоптеридинов, их роли в биологических процессах и возможностей практического применения. Далее следует достаточно подробное описание имеющихся в литературе методов синтеза пирроло- и азолоптеридинов. Рассмотрены подходы к синтезу этих соединений на основе производных птеридина, аннелированных пиримидинов и пиразинов,

путем взаимодействия функционализированных производных пятичленных азотистых гетероциклов с пиримидинами/пиразинами. Отдельный раздел посвящен модификации птеридиновой части молекулы, основанной на ароматическом нуклеофильном замещении водорода. В целом, литературный обзор достаточно полно отражает текущее состояние исследований в этой области, позволяет сделать вывод об актуальности и перспективности выбранной автором темы и дает возможность сопоставить полученные автором результаты с уже известными данными.

Содержание работы и её научная новизна. Вторая глава диссертации посвящена обсуждению собственных исследований и содержит полученные автором результаты.

Первая часть работы посвящена синтезу ранее неизвестных азолопиримидин-6,7-диаминов, представленных как строительные блоки для дальнейшего создания на их основе различных гетероароматических систем, в том числе и азоло[*a*]птеридинов. Первоначально для синтеза целевых соединений автором был использован подход, заключающийся в получении азолопиримидин-7-аминов из соответствующих аминоазолов, их нитровании и последующем восстановлении нитрогруппы в образующихся 6-нитропроизводных. В рамках этого подхода путем взаимодействия различных аминоазолов с коммерчески доступным 3,3-диэтоксипропионитрилом был получен ряд азолопиримидин-7-аминов, подобраны условия реакции, обеспечивающие наибольший выход целевых соединений. Отмечу, что в ряде случаев реакция протекала нерегиоселективно и наряду с ожидаемыми азоло[1,5-*a*]пиримидинами приводила к образованию изомерных азоло[4,3-*a*]пиримидинов. Тем не менее, автору удалось решить эту проблему и получить желаемые продукты в качестве индивидуальных соединений, используя хорошо известную способность азаиндолизин-6 к перегруппировке Димрота в основной среде. Автором также был разработан альтернативный подход к синтезу азолопиримидин-7-аминов, базирующийся на реакции аминоазолов с (2*E*)-(3-морфолин-4-ил)акрилонитрилом. На следующем этапе автором была проведена оптимизация методики нитрования полученных соединений, в ходе которой был подобран наиболее удобный нитрующий агент, температура и время реакции. Наконец, последующее восстановление нитрогруппы позволило получить ключевые азолопиримидин-6,7-диамины. В качестве альтернативного подхода к этим соединениям автором был предложен и апробирован метод, основанный на предварительном синтезе 6-(арилдiazенил)-7-аминоазолопиримидинов из 2-[2-(арил)гидразинилиден]-3-оксо-пропионитрила и аминоазолов; и последующем восстановлении полученных азосоединений. Надо отметить, что этот, разработанный автором впервые, подход, отличается рядом преимуществ; в частности, обеспечивает хорошие выходы целевых диаминов без дополнительной очистки на стадии циклизации, нетребователен к заместителям в стартовых аминоазолах и дает возможность регенерации образующегося на стадии восстановления анилина или *p*-тоулидина.

Во второй части работы автором продемонстрирован синтетический потенциал полученных гетероциклических вицинальных диаминов. Взаимодействием этих соединений с глиоксалем в кислой среде автором были синтезированы производные азоло[*a*]птеридина. Использование других 1,2-дикарбонильных соединений в этой реакции позволило получить весьма широкий ряд донорно-акцепторных систем на основе триазолопиримидин-6,7-диаминов. С использованием в качестве электрофильного реагента триэтилортоформиата в уксусной кислоте были получены новые триазоло[5,1-*b*]пурины. Следует также отметить реакцию гетероциклических

диаминов с сероуглеродом с последующим алкилированием, приводящую к образованию ранее неизвестных сульфидов на основе триазоло[5,1-*b*]пуринов. Наконец, была продемонстрирована возможность синтеза 2*H*-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидина через соответствующее диазопроизводное.

В третьей части представлены разработанные автором методы модификации полученных азолоптеридинов с использованием методологии нуклеофильного замещения водорода. В ходе выполнения этих исследований автором найдено, что азолоптеридины взаимодействуют с пирролом или индолом с образованием продуктов моноприсоединения, а при использовании кислотного катализатора – и с многоатомными фенолами. Окислением синтезированных аддуктов были получены соответствующие ароматические производные. Интересно, что в ходе изучения реакции с тиофеном автором была обнаружена новая внутримолекулярная перегруппировка, приводящая к замещенным тетрагидроптеридинам. В дальнейшем обнаруженная перегруппировка была использована для синтеза целого ряда ранее неизвестных производных азолоптеридина, содержащих в качестве заместителей два гетероциклических (тиофеновых, пиррольных, индольных, карбазольных) фрагмента, а также фрагменты многоатомного фенола.

Наконец, изучены физико-химические свойства и биологическая активность синтезированных соединений. В частности, оценено влияние природы заместителей в азольном и азиновых циклах на базовые фотофизические свойства новых соединений; показано, что некоторые из полученных соединений могут рассматриваться как перспективные нефуллереновые акцепторы для органических фотодиодов и солнечных элементов. Исследованы антибактериальная, антимикотическая и противовирусная активности, а также цитотоксичность ряда синтезированных соединений, содержащих азолопиримидиновый фрагмент. В ряду азоло[*a*]птеридинов обнаружены соединения с противовирусной активностью.

Хочется также особо отметить широкое использование автором квантовохимических расчетов для теоретического обоснования наблюдаемых реакций и объяснения особенностей их протекания.

Совокупность проведенных исследований и впервые обнаруженных превращений обеспечивает **научную новизну** работы. В частности, необходимо отметить продемонстрированную возможность превращения азоло[4,3-*a*]пиримидинов в ключевые азоло[1,5-*a*]-производные в результате перегруппировки Димрота в основных условиях; впервые продемонстрированную возможность использования реакции нуклеофильного замещения водорода для модификации азолоптеридинов; обнаруженную в ходе изучения реакции нуклеофильного ароматического замещения водорода в ряду азолоптеридинов неожиданную внутримолекулярную перегруппировку, приводящую к новым 5,7-дизамещенным тетрагидроазолоптеридинам.

Достоверность полученных результатов. Полученные результаты и выводы работы убедительны. Они основаны на данных, полученных с помощью современных методов исследования: ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , двумерных корреляций (^1H - ^{13}C HSQC и HMBSC), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, ГЖХ-МС, ВЭЖХ, рентгеноструктурного анализа. Фотофизические свойства полученных соединений исследованы методами УФ и флуоресцентной спектроскопии. Электрохимические свойства исследованы методом циклической

вольтамперометрии. Полупроводниковые свойства исследованы методами CELIV (экстракция носителей заряда линейным наращиванием напряжения). Экспериментальные данные грамотно и квалифицированно интерпретированы с использованием последних литературных данных. Достоверность представленных в работе результатов не вызывает никаких сомнений.

Практическая значимость работы заключается в создании препаративных методов синтеза азоло[*a*]пиримидин-6,7-диаминов, в том числе путем восстановительного гидрогенолиза азогруппы в ряду легко получаемых 6-[2-(арил)дiazенил]азоло[1,5-*a*]пиримидин-7-аминов; в разработке методов синтеза пяти- и шестичленных гетероциклов, аннелированных с азоло[*a*]пиримидиновым каркасом; создании на основе обнаруженной внутримолекулярной перегруппировки однореакторного подхода для двойной СН-функционализации азолоптеридинового каркаса без выделения промежуточных аддуктов. Синтезированные новые полициклические системы обладают высокими квантовыми выходами флуоресценции и полупроводниковыми свойствами; некоторые из полученных соединений проявляют противовирусную, антибактериальную и противогрибковую активность, что открывает новые возможности для их практического использования в области медицины и химии материалов.

Каких-либо существенных возражений, касающихся сути работы, по прочтении диссертации Газизова Д.А. не возникает. Тем не менее, имеются некоторые **замечания**:

1. На стр. 53, при обсуждении оптимизации процесса нитрования соединения **3a** автором использована нитрующая смесь с соотношением серной и азотной кислот 6 : 1. Исходя из каких соображений оно было выбрано (и проводилась ли оптимизация этого соотношения)? Имеющееся в тексте обоснование («Выбор ... был обусловлен способностью избытка серной кислоты снизить окислительные свойства смеси.») представляется не вполне понятным – каким образом избыток серной кислоты (которая, к слову сказать, сама является довольно сильным окислителем) снижает окислительные свойства? Имеются ли какие-либо данные (собственные или литературные), подтверждающие это утверждение?
2. В каком виде – в виде свободных оснований или гидрохлоридов – были выделены соединения **14**, синтез которых описан на стр. 62? Судя по данным, приведенным в экспериментальной части (стр. 116 и далее), реакция проводилась в присутствии эквивалентного количества соляной кислоты, и при выделении продуктов от кислоты не прибавлялись (за исключением соединений **14c,n,o**), так что логично было бы предположить, что они выделены в виде соответствующих гидрохлоридов. Тем не менее, данные элементного анализа, приведённые там же, соответствуют свободным основаниям; на схеме 2.14 указанные соединения также приведены в виде свободных оснований.
3. На стр. 81 со ссылкой на таблицу 2.4 отмечается, что «Теоретически рассчитанные значения ширины фундаментальной запрещенной зоны ... хорошо коррелируют с полученными экспериментально значениями оптической запрещенной зоны...». Было бы логично указать здесь коэффициент корреляции, а не ограничиваться лишь качественной оценкой (тем более что в данном случае имеется достаточно большое количество точек, позволяющее провести статистический анализ).
4. На стр. 66 для теоретической оценки относительной реакционной способности триазоло[1,5-*a*]птеридина **14c** автором использовано распределение электронной плотности по Малликену. Вообще говоря, распределение зарядов по Малликену обладает целым

рядом недостатков (в частности, величина заряда сильно зависит от используемого базисного набора, метод переоценивает ковалентный характер связей и пр.), и на настоящий момент не рекомендуется к использованию. Я бы рекомендовал использовать более точные методы, например, анализ натуральных заселенностей (NPA).

5. В работе широко используются данные, полученные с помощью квантово-химических расчетов, что, безусловно, можно только приветствовать. В частности, эти данные используются для оценки возможности протекания тех или иных реакций (см., напр., стр 70). В тоже время, автор оперирует только данными о термодинамической стабильности интермедиатов и продуктов реакций. Более корректно было бы, конечно, проводить полный анализ с учетом всех возможных переходных состояний и оценкой энергии активации – это важнейший параметр реакции.
6. В работе встречаются неудачные фразы, стилистические погрешности и оформительские недочеты. В частности, на схеме 2.6 (стр. 55) стоило бы указать, что подразумевается под заместителем R; на схеме 2.9 (стр. 56) было бы удобно привести выход продуктов для разных условий; на схеме 2.19 имело бы смысл отметить, что выход соединений **20** указан для последней стадии. Термин «паттерны поведения» в отношении спектров эмиссии (стр. 77) на мой взгляд, несколько неудачен; фраза «*потенциал против Fc/Fc^+* » (подпись на рисунке 2.29) является некорректной калькой с английского («*potential versus ...*»), в русскоязычной литературе употребляется фраза «*потенциал относительно ...*», и т.д.

Указанные замечания не влияют на общую высокую оценку работы, не ставят под сомнения ценность полученных автором результатов и ни в коей мере не умаляют научную значимость диссертации.

Заключение. Диссертационная работа Газизова Дениса Аликовича на тему «Синтез и свойства азоло[а]аннелированных птеридинов» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для органической химии, а именно – разработка новых методов синтеза ранее неизвестных гетероциклических соединений – пяти- и шестичленных гетероциклов, аннелированных с азоло[а]пиримидиновым каркасом. Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Полученные автором результаты и сделанные на их основе выводы достоверны и не вызывают сомнений. Автором корректно цитируются как литературные данные, так и собственные публикации, вероятность плагиата полностью исключена. Диссертация соответствует специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертации, могут быть рекомендованы для применения в научных организациях, работающих в области синтеза и изучения свойств гетероциклических соединений: Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, ИОХ им. Н.Д. Зелинского, РХТУ им. Д.И. Менделеева, НИОХ им. Н.Н. Ворожцова, ИрИХ им. А.Е. Фаворского и др.

Таким образом, по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация Газизова Дениса Аликовича на тему «Синтез и свойства азоло[а]аннелированных птеридинов» полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским дис-

сертициям и отвечает критериям, изложенным в п. 9 Положения о присуждении учёных степеней в УрФУ, а её автор, Газизов Денис Аликович, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент,
ведущий научный сотрудник лаб.
Элементоорганического синтеза им А.Н.
Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова –
обособленного структурного подразделения
ФИЦ КазНЦ РАН,
доктор химических наук по специальности
1.4.3. (02.00.03) Органическая химия

Газизов Альмир Сабирович
28 августа 2023 г.

Подпись Газизов
Заверяю без доп.
Д.А. Газизов
" 28 " август



Газизов Альмир Сабирович, ведущий научный сотрудник лаборатории Элементоорганического синтеза им А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

420088, РФ, г. Казань, ул. Арбузова, 8. Телефон: +7 (843)272-73-24; e-mail: agazizov@iopc.ru