

ОТЗЫВ

официального оппонента, д.х.н., профессора Краснова Виктора Павловича
на диссертационную работу Шувалова Владислава Юрьевича
«Азлактоны в синтезе 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов и их производных», представленную на
соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
«1.4.3. – Органическая химия»

Химия гетероциклических соединений является активно развивающейся областью современного органического синтеза. Огромное количество веществ, обладающих биологическими, фотофизическими и другими ценными свойствами, имеют в своей структуре гетероциклический фрагмент. Диссертационная работа Шувалова В. Ю. посвящена разработке новых методов синтеза производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов с применением реакции азлактонов с различными 1,3-С,N-бинуклеофилами. Производные 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов обладают широким спектром практически полезных свойств. Они нашли применение в медицине в качестве ингибиторов ферментов, антиоксидантов и кардиотонических средств, люминесцентных материалов. Известные методы построения этих соединений часто не рациональны, многостадийны или не универсальны. Поэтому, разработка новых простых подходов к синтезу 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов, позволяющих получить большие ряды такого рода соединений для их последующего тестирования, безусловно является **актуальной задачей**.

Диссертация Шувалова В. Ю. изложена на 190 страницах и имеет традиционную структуру: состоит из введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения результатов (Глава 2), экспериментальной части (Глава 3), заключения, списка литературы и приложения. Работа содержит 103 схемы, 20 рисунков, 11 таблиц и две страницы приложений. Библиографический список включает 310 ссылок на литературные источники.

Во **введении** автором обоснована актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи работы, положения, выносимые на защиту, а также отражена научная новизна и практическая значимость работы.

Литературный обзор (глава 1) посвящен методам синтеза 3-амино-2*H*-пиран-2-онов, 3-аминокумарин-2-онов, производных аминопиридин-2-онов и 5-аминопиримидин-4-онов, в которых в качестве реагентов используются азлактоны и 1,3-С,N-бинуклеофилы. В обзоре приведены общие сведения о реакционной способности азлактонов и подробно рассмотрено их взаимодействие с различными 1,3-бинуклеофилами, приводящее к замещенным 3-амино-2*H*-пиран-2-онам, 3-аминокумарин-2-онам, аминопиридин-2-онам, 5-аминопиримидин-6-онам. Большое внимание уделено условиям протекания реакций, в том числе использованию катализаторов, а также стереоселективности процессов. Важно отметить, что около половины использованных в обзоре литературных источников опубликованы за последние 10 лет.

Проблема, поднятая в литературном обзоре, подробно освещена. Выбор темы литературного обзора вполне обоснован, поскольку представленный в нем материал тесно связан с темой диссертационного исследования.

Вторая глава диссертации (обсуждение результатов) содержит описание результатов собственных исследований Шувалова В. Ю.

Автором систематически изучено взаимодействие C,N-динуклеофилов с енаминами. В результате этого были разработаны методы синтеза новых производных 3,4-дигидро-3-аминопиридин-2(1*H*)-онов, 5-амино-1,4,5,7-тетрагидро-6*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-онов, тетрагидропиридо[2,1-*a*]изохинолинов, 3-амино-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-онов и 3-амино-2-фенил-6,7-дигидроферроцено[*a*]хинолизин-4-онов.

Предложен механизм присоединения азлактонов к 3,4-дигидроизохинолинам, выделены и охарактеризованы промежуточные продукты этого взаимодействия.

Разработан оригинальный способ окисления амидов 3-амино-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-онов через стадию их превращения в оксазоло[5,4-*b*]пиридины с последующим раскрытием оксазольного цикла.

Изучена новая перегруппировка оксазоло[5,4-*b*]пиридинов, в том числе аннелированных с пиразольным циклом, протекающая при нагревании с AlCl₃ в ранее неизвестные производные бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов.

Исходя из 3,4-дигидроизохинолинов и легкодоступного азлактона, полученного конденсацией гиппуровой кислоты и фталевого ангидрида, разработан трехстадийный путь синтеза бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-7-онов, являющихся аналогами бербериновых алкалоидов.

Для полученных соединений исследованы фотофизические свойства, установлен ряд особенностей влияния структурных параметров на оптические свойства, выявлены эффективные люминофоры.

Исследована антиоксидантная и противовирусная (в отношении осповакцины и вируса гриппа А H1N1) активность. Выявлены соединения, обладающие антиоксидантной активностью, сопоставимой с аскорбиновой кислотой.

Третья глава диссертации является *экспериментальной частью*, где приводятся используемые материалы и методы, методики реакций, параметры спектров, описаны физико-химические характеристики полученных соединений.

Диссертантом проделана большая экспериментальная работа, в результате которой *достигнута поставленная цель* – разработаны методы синтеза производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она, основанные на реакциях азлактонов с 1,3-C,N-бинуклеофилами: енаминами, аминопиразолом, 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами и 1-алкил-3,4-

дигидроферроцено[с]пиридинами. Разработанные Шуваловым В.Ю. методы позволили синтезировать большую группу производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она (более 100 новых соединений), выделить и охарактеризовать *цис*- и *транс*-изомеры целевых соединений, что свидетельствует о высоком экспериментальном мастерстве диссертанта.

По теме диссертации *опубликовано* 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК и входящих в реферативные базы данных Web of Science и Scopus. Результаты работы прошли апробацию и были представлены в 10 докладах на всероссийских и международных конференциях. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, соответствует научной специальности, по которой представлена работа.

Достоверность результатов не вызывает сомнений, поскольку обеспечивается высоким уровнем техники эксперимента. Для доказательства строения соединений и изучения их свойств использовались: РСА, ИК-, УФ-спектроскопия, спектрофлуориметрия, спектроскопия ЯМР ^1H и ^{13}C , включая двумерные эксперименты ЯМР (^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC).

Необходимо отметить *высокую научную новизну и теоретическую значимость* работы. Диссертантом систематически изучено взаимодействие С,N-динуклеофилов с различными азлактонами. Показано влияние строения этих соединений на выход и состав продуктов реакций, установлены их закономерности и ограничения. Выделены и охарактеризованы интермедиаты этих превращений. Разработаны способы получения ранее неизвестных гетероциклических систем: 9,10-дигидро-6*H*-бензо[с]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-5,7-дионы и бензо[с][1,7]-нафтиридин-4(3*H*)-оны. Изучены фотофизические свойства синтезированных соединений, выявлены закономерности их связи со строением соединений.

Работа также *имеет практическое значение*. Диссертантом разработаны простые подходы к синтезу амидов 3-аминопиридин-2-онов, конденсированных с изохинолиновой или ферроценопиридиновой гетероциклическими системами, 2-(3-бензамидо-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)бензойных кислот и полученных на их основе 9,10-дигидро-6*H*-бензо[с]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-5,7-дионов. Найдены вещества, обладающие антиоксидантной активностью, сопоставимой с аскорбиновой кислотой, а также проявляющие противовирусную активность в отношении вируса гриппа. В числе синтезированных соединений выявлены новые эффективные люминофоры.

Полученные в диссертационной работе результаты могут быть использованы на химическом факультете Московского Государственного университета им. М.В. Ломоносова (Москва), Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Институте

физиологически активных веществ РАН (Черноголовка), Институте химии Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Иркутском институте химии СО РАН (Иркутск), Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (г. Москва), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (Казань).

В процессе ознакомления с работой возникли следующие замечания и вопросы:

Замечания:

1. В тексте диссертации встречаются опечатки. Например, на с. 100 приводится метод синтеза соединения **75b**, а приведена формула соединения **75c**.
2. Ссылки на отечественные журналы следует приводить на русском языке.
3. Для некоторых из полученных соединений не приведены данные HRMS или элементного анализа. В экспериментальной части следовало бы более подробно привести кристаллографические данные (размер кристалла, число собранных отражений и т.д.).
4. В экспериментальной части работы указано, что «*цис*»- и «*транс*»-изомеры были выделены методом колоночной хроматографии (например, с.105, соединения **82-96**). Следовало привести сведения о порядке выхода изомеров и, если возможно, времени удерживания

Вопросы:

1. На примере синтеза соединений **59a** и **74a** показано, что кислотный гидролиз замещенных оксазоло[5,4-*b*]пиридинов приводит к разрыву амидной связи, а щелочной гидролиз – только к раскрытию оксазолового цикла. Однако для синтеза соединений **77a-c**, содержащих свободную аминогруппу, использовали гидразингидрат в присутствии КОН. С чем связан такой выбор реагентов?
2. Известно, что 4-арил-3-аминопиридин-2(1*H*)-оны обладают квантовым выходом люминесценции 80–90%. В ряду полученных диссертантом производных 3-аминопиридонов квантовый выход не превышает 31%. С чем это связано?
3. Известно, что 4-арилиден-2-арил-1,3-оксазол-5(4*H*)-оны могут существовать в виде *Z*- и *E*-изомеров. Какие изомеры были использованы в реакциях с енаминами и 3,4-дигидроизохинолинами и как различается изомерный состав продуктов в зависимости от используемого изомера азлактона?
4. Зачастую ^1H и ^{13}C ЯМР спектры «*цис*»- и «*транс*»-изомеров записаны в разных растворителях. С чем это связано? При использовании одинаковых растворителей сравнение спектров изомеров было бы нагляднее.

Указанные замечания и вопросы не ставят под сомнение полученные результаты и выводы диссертации, не снижают их значимости и общего положительного впечатления от работы.

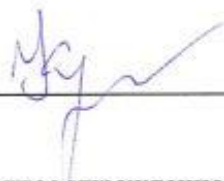
Заключение

В диссертационной работе соискателя Шувалова В.Ю. решены важные задачи в области органической химии, а именно в области синтеза и исследования 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов и их производных. Представленная работа по своему научному уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости достоверности результатов и обоснованности научных положений соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор, Шувалов Владислав Юрьевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

заведующий лабораторией асимметрического синтеза
Института органического синтеза им. И.Я. Пастовского УрО РАН,
профессор, доктор химических наук,

Краснов Виктор Павлович
11 ноября 2022 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органического синтеза им. И.Я. Пастовского
Уральского отделения Российской академии наук
620108, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 22/20
Тел. +7 (343) 362-30-57; адрес сайта в сети Интернет: www.ios.uran.ru
e-mail: ca@ios.uran.ru

Подпись Краснова Виктора Павловича заверяю:
11 ноября 2022 г.

Ученый секретарь ИОС УрО РАН, к.т.н.



Красникова О.В.