

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Шувалова Владислава Юрьевича

«Азлактоны в синтезе 3-аминопиридин-2(1H)-онов и их производных»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. «Органическая химия»

Диссертационная работа Шувалова В.Ю. посвящена разработке нового способа получения 3-амино-4-арилпиридин-2(1H)-онов. В целом, скелет пиридин-2(1H)-онов входит в состав многих биологически активных веществ природного и синтетического происхождения. Более того, производные 3-аминопиридин-2(1H)-онов по своей структуре интересны как пептидомиметики, содержащие аминокислотный фрагмент своей структуре. Неудивительно, что среди подобных производных находят применение такие препараты как «Амринон», который, ингибируя фосфодиэстеразу (PDE3), увеличивает сократительную способность сердца, тем самым улучшая прогноз у пациентов сердечной недостаточностью. 3-амино-4-арилпиридин-2(1H)-оны обладают люминесцентными свойствами и могут быть использованы как люминесцентные красители для иммуноферментного анализа и гистологического окрашивания тканей. Новые методы получения 3-амино-4-арилпиридин-2(1H)-онов, которые и разрабатывает автор, очевидно, откроют новые возможности для синтеза соединений, обладающих определёнными функциональными группами, что представляет **особую актуальность** с точки зрения расширения круга потенциальных биологически активных веществ и люминесцентных зондов для визуализации биохимических процессов.

Диссертационная работа Шувалова В.Ю. изложена на 190 страницах и имеет классическое построение: введение, обсуждение результатов, состоящее из 5 частей, экспериментальную часть, заключение, список литературы, включающий в себя 310 ссылок, и приложения. Работа содержит 103 схемы, 20 рисунков и 12 таблиц.

Во **введении** автором изложена актуальность выбранной тематики, сформулированы цели и задачи, обозначены положения, выносимые на защиту, а также приводятся прочие формальные данные.

В **литературном обзоре**, имеющем сходное с диссертационной работой название, автором справочно приведены основные методы синтеза азлактонов и рассмотрены закономерности их взаимодействия с различными нуклеофилами. В подглавах 2-4 литобзора автор ограничивает круг реакций азлактонов до взаимодействий с соединениями, приводящими к образованию производных 3-амино-2H-пиран-2-она, 3-аминокумарин-2-она, аминопиримидин-2-она и 5-аминопиримидин-6-она. Обзор весьма информативен, он содержит 73 схемы, 2 рисунка и 190 литературных ссылок, и позволяет получить полное представление

о заявленной теме. Большое количество цитируемых работ по теме исследования лишний раз подчеркивают актуальность выбранной тематики, оставляя при этом большое пространство для дальнейшей работы, связанной с установлением закономерностей протекания изучаемых реакций и ограничений предлагаемых методов, что пока систематически не освещено в литературе. Качество написания литературного обзора, его полнота и информативность позволяют в дальнейшем опубликовать его специализированном журнале в качестве самостоятельной работы.

Обсуждение результатов состоит из пяти частей. Первая часть является вводной и в ней соискатель обсуждает синтез исходных азлактонов, которые были получены как по литературным методикам, так и по методикам с авторскими модификациями, а также синтез енаминиов, либо иминов, способных к енамино-иминной таутомеризации. При этом ряд производных 3,4-дигидроизохинолина, являющихся стартовыми соединениями в синтезе, был получен соискателем впервые.

Вторая часть является наиболее объемной и в ней автором обсуждается взаимодействие азлактонов с 1,3-С,N-бинуклеофилами. Так соискателем был проведен синтез этил-4-арил-2-метил-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилатов посредством взаимодействия енаминов ацетоуксусного эфира с рядом азлактонов. Было показано, что синтезированные 3-амино-3,4-дигидропиридин-2(1H)-оны способны превращаться в оксазоло[5,4-*b*]пиридины под действием кислорода воздуха в присутствии дегидратирующего агента, причем наибольший выход достигается при использовании хлорокиси фосфора в качестве такового. Полученные таким образом оксазоло[5,4-*b*]пиридины подвергаются как щелочному, так и кислотному гидролизу. В первом случае гидролиз приводит к образованию 5-бензамидопиридин-2(1H)-онов с высокими выходами. Во втором случае, эксперимент проводился с единственным соединением, и в качестве продукта был выделен 5-аминопиридин-2(1H)-он тоже с хорошим выходом. Аналогичные закономерности были показаны автором при замене енаминов ацетоуксусного эфира на 5-аминопиразол. Полученные в данных превращениях тетрагидро-1H-пиразоло-[3,4-*b*]пиридоны также при окислительной дегидратации образуют трициклические производные оксазоло[5,4-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридина с умеренными выходами. При нагревании последних в системе гидразингидрат/гидроксид калия/ДМСО происходит раскрытие оксазольного цикла и гидрозинолиз амидной группы, что приводит к образованию 5-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-онов с высокими выходами. Полученные производные арилоксазоло[5,4-*b*]пиридинов были протестированы соискателем в недавно открытой перегруппировке, протекающей под действием хлорида алюминия. Было обнаружено что, оксазоло[5,4-*b*]пиридина при нагревании с хлоридом алюминия в хлорбензоле превращается в 2-метил-4-оксо-6-фенил-3,4-дигидробензо[с][1,7]нафтиридин-1-карбоновую кислоту, а оксазоло[5,4-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридины в аналогичных условиях перегруппировываются в неизвестную ранее систему 3,4-дигидро-5H-бензо[с]пиразоло[4,3-*f*][1,7]нафтиридин-5-она. По аналогии с енаминами

азлактоны реагируют с производными 3,4-дигидроизохинолинов, за счет возможности енамин-иминной таутомерии. Так соискателем было показано, что в реакциях данного типа происходит образование тетрагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолинов с выходами от высоких до умеренных. При взаимодействии полученных соединений с хлорокисью фосфора происходит замыкание оксазольного цикла, что приводит к образованию системы бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-7-она. Помимо этого, в данной части работы соискателем было изучено взаимодействие тетрагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолинов с окислителями. Было найдено, что наилучшие выходы достигаются при использовании DDQ и в качестве продуктов реакции образуются производные бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-7-она. Для тетрагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолинов, содержащих фрагмент бензойной кислоты также была показана возможность их превращения в ранее неизвестные производные 9,10-дигидро-6*H*-бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*]-[1,7]нафтиридин-5,7-дионов. В продолжение данных исследований соискателем были изучены реакции азлактонов с 3,3-диметил-3,4-дигидроферроцено[*c*]пиридинами, ввиду того что данные соединения являются аналогами 3,4-дигидроизохинолинов. Взаимодействие указанных производных ферроцена с азлактонами приводило к образованию до этого неизвестных тетрагидроферроцено[*a*]хинолизинов, окисление которых в подобранных ранее условиях позволяло получить ферроцено[*a*]хинолизины с хорошими выходами. Изучение реакции 3,4-дигидроферроцено[*c*]пиридинов с 2-фенил-4-(1-этоксиметил)оксазол-5(4*H*)-онам производилось соискателем с привлечением методов 2D-ЯМР спектроскопии с целью установления строения промежуточных продуктов и механизма реакции.

В третьем разделе обсуждения результатов соискателем были изучены фотофизические свойства полученных соединений. Здесь для ряда синтезированных соединений были измерены максимумы поглощения и испускания, а также квантовые выходы флуоресценции.

Четвертый и пятый разделы обсуждения результатов посвящены изучению возможности прикладного применения ряда полученных в работе веществ. Было установлено, что изученные в данном разделе соединения обладают низкой токсичностью и неактивны или малоактивны по отношению к вирусу осповакцины и гриппа А H1N1. Помимо этого, ряд аминопиридонов показал сопоставимую с аскорбиновой кислотой антиоксидантную активность, делает данные соединения перспективными в качестве зондов для определения активных форм кислорода, а также флуоресцентными красителями для иммуноферментного анализа.

В **экспериментальной части** соискателем подробно описаны методики получения всех впервые синтезированных соединений. Строение полученных веществ надежно доказано комплексом физико-химических методов анализа, включающих в себя ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопию, ИК и масс-спектроскопию, а также данные элементного анализа. Достоверность полученных данных не вызывает никаких сомнений и показывает высокую квалификацию автора как химика-синтетика.

Список литературы состоит из 310 наименований, большинство из которых являются статьями, опубликованными за последние 20 лет.

Содержание работы представлено в 3 публикациях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, а также в 9 тезисах докладов на российских конференциях.

При прочтении диссертации возникли следующие вопросы и замечания:

1. С чем, по мнению автора, связано меньшее время реакции и большие выходы продукта при окислении *цис*-изомера соединения **84**, по сравнению с *транс*-изомером этого же вещества?
2. В обсуждении результатов структура соединения **99** была подтверждена данными РСА кристалла, представляющего собой молекулярный комплекс этого вещества с тетрахлоргидрохиноном, в то же время в экспериментальной части приведены данные на индивидуальное соединение. Хотелось бы узнать, каким образом проводилась очистка продуктов реакции от тетрахлоргидрохинона и, в конечном счете, в виде чего было получено соединение **99** (молекулярный комплекс или индивидуальное вещество)?
3. На схемах 11, 18 и 19 обсуждения результатов и в тексте работы не указан окислитель, необходимый для протекания реакции.
4. Хотелось бы узнать, в каком растворителе изучалась антиоксидантная активность полученных веществ и что является продуктами реакции при окислении этих же веществ.
5. В экспериментальной части соискателем детально охарактеризована большая часть синтезированных соединений, однако для веществ, чьи методики синтеза приведены на страницах 84, 99 – 126, отсутствуют данные элементного анализа, либо масс-спектров высокого разрешения. С чем связана такая избирательность в описании веществ?

Высказанные вопросы и замечания не умаляют высокого уровня проделанной работы и не влияют на ее общую положительную оценку. Диссертационная работа, выполненная В.Ю. Шуваловым является научно-квалификационным исследованием, вносящим заметный вклад в развитие синтетических методов и изучение реакционной способности производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов.

Таким образом, диссертационная работа В.Ю. Шувалова «Азлактоны в синтезе 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов и их производных» по актуальности выбранной темы, научной новизне, объему выполненных исследований, достоверности, научной и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, изложенным в пунктах 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением правительства РФ от 24 сентября 2013 года, № 842, а ее автор – Шувалов Владислав Юрьевич заслуживает

присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Таратайко Андрей Игоревич, кандидат химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), старший научный сотрудник лаборатории азотистых соединений.

Телефон: +7 383 330 73 87

E-mail: taratayk@nioch.nsc.ru

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

Адрес: 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д.9

Телефон: 8 383 330 88 50 Факс: 8 383 330 97 52

e-mail: benzol@nioch.nsc.ru

15.11.2022

Подпись к.х.н. Таратайко А.И. заверяю

Ученый секретарь Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

кандидат химических наук



Р.А. Бредихин