

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе и инновациям
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»



доктор географических наук, профессор

Сергей Васильевич Пьянков

«14» ноября 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет» – на диссертацию **Шувалова Владислава Юрьевича** на тему: «**Азлактоны в синтезе 3-аминопиридин-2(1H)-онов и их производных**», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – «Органическая химия»

Производные пиридин-2(1H)-она занимают важное место среди практически значимых соединений. Они часто входят в состав алкалоидов (в составе бензо[а]хинолизин-4-оновой системы), синтетических и природных лекарственных и биологически активных субстанций. Их 3-аминопроизводные представляют особый практический интерес, поскольку содержат в своем составе фрагмент аминокислот и могут использоваться в синтезе пептидомиметиков. Кроме того, производные пиридин-2(1H)-онов могут обладать выраженными антиоксидантными и люминесцентными свойствами, что может быть использовано при создании функциональных материалов и аналитических реагентов (в т.ч. реагентов для иммуноферментного анализа). В связи с этим, диссертация Шувалова Владислава Юрьевича «Азлактоны в синтезе 3-аминопиридин-2(1H)-онов и их производных», посвященная синтезу аминопроводных пиридин-2(1H)-онов на основе реакций азлактонов (оксазолонов) с 1,3-С,N-бинуклеофилами, а также изучению фотофизических свойств этих продуктов, является актуальной.

Для выполнения поставленной задачи Шуваловым Владиславом Юрьевичем выполнена большая и сложная синтетическая работа, разработаны методы синтеза новых производных 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-она на основе превращения амидов 3-амино-4-арил-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-онов под действием оксихлоридом фосфора на воздухе с последующим гидролизом образующихся 7-арилоксазоло[5,4-*b*]пиридинов или их солей, разработаны методы синтеза новых гетероциклических систем 3,4-дигидро-5*H*-бензо[*c*]пиразоло[4,3-*f*][1,7]нафтиридин-5-она, 5,6-дигидрооксазоло[4',5':5,6]пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-ия, 9,10-дигидро-6*H*-бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-5,7-диона и 6,7-дигидроферроцено[*a*]хинолизин-4-она, получены обширные библиотеки новых соединений, изучены фотофизические свойства (спектры абсорбции и флуоресценции, квантовые выходы флуоресценции, коэффициенты молярного светопоглощения) полученных соединений, проведены все необходимые физико-химические исследования (в том числе рентгеноструктурный анализ и двумерная ЯМР спектроскопия) для установления структуры синтезированных соединений. Кроме того, для ряда гетероциклических систем были исследованы противовирусная и антиоксидантная активности, что существенно повышает практическую значимость данной работы.

Диссертационная работа Шувалова В.Ю. состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка цитируемой литературы, включающего 310 наименований работ отечественных и зарубежных авторов, приложения (данные по исследованию фотофизических свойств). Работа изложена на 190 страницах, включает 11 таблиц, 20 рисунков и 103 схемы.

Введение содержит обоснование актуальности темы (68 ссылок), научной новизны, теоретической и практической значимости диссертационного исследования, цели и задач работы.

Глава 1. Литературный обзор начинается с рассмотрения общих сведений об азлактонах (оксазолонах), методов их синтеза и химических свойств (рассмотрено 198 источников). Отдельно рассмотрены синтезы 3-амино-2*H*-пиран-2-онов, 3-аминокумарин-2-онов, аминопиридин-2-онов, 5-аминопиримидин-6-онов и основе нуклеофильных реакций азлактонов. Литературный обзор видится достаточно полным, рассмотрены не только научные статьи, но и патенты и монографии.

Глава 2. Обсуждение результатов диссертационного исследования состоит из пяти подразделов, каждый из которых разделен на несколько частей, и содержит необходимые для диссертации элементы **научной новизны и практической значимости**.

В разделе 2.1 Шуваловым В.Ю. описывается синтез по известным методикам исходных соединений – азлактонов и 1,3-С,N-бинуклеофилов. Некоторые методики синтеза азлактонов были существенно улучшены автором диссертации. Обсуждается образование двух стереоизомерных азлактонов и условия их образования.

В разделе 2.2 обсуждаются реакции азлактонов с 1,3-С,N-бинуклеофильными реагентами. Этот раздел разделен на 5 частей.

В части 2.2.1 описано взаимодействие 4-арилиден-2-арил-1,3-оксазол-5(4*H*)-онов с ациклическими енаминами.

Взаимодействием 4-арилиден-2-арил-1,3-оксазол-5(4*H*)-онов с енаминами на основе ацетоуксусного разработан метод синтеза эфира 4-арил-2-метил-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилатов. Реакция проводилась в условиях без растворителя (*solvent-free*).

Автор приводит данные об образовании смеси стереоизомерных продуктов, обсуждает их взаимные превращения и приводит предполагаемый механизм и движущую силу процесса.

Автором были проведены попытки прямого окисления 4-арил-2-метил-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилатов в соответствующие производные пиридона. Был исследован широкий ряд окислителей, однако желаемое превращение не протекало. Автором был предложен альтернативный двухстадийный метод синтеза искомых производных пиридонов на основе реакции окисления 7-арил-4,7-дигидрооксазоло[5,4-*b*]пиридинов, получаемых дегидратацией 4-арил-2-метил-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилатов, с последующим раскрытием оксазольного цикла. При разработке данного метода была проведена оптимизация условий: исследованы разнообразные дегидратирующие реагенты. В качестве оптимальных условий были предложены POCl_3 , как деградирующий реагент, кислород воздуха, как окислитель, водно-спиртовой раствор щелочи, как реагент для раскрытия оксазольного цикла.

Отмечается, что в условиях гидролиза оксазольного цикла под действием кислот и щелочей не происходит гидролиза сложноэфирной группы, что автор объясняет влиянием стерических факторов.

Таким образом автором предложен новый подход к синтезу 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов, на основе взаимодействия енаминов с 4-арилиденоксазол-5(4*H*)-онами.

На примере 4-арилиден-2-арил-1,3-оксазол-5(4*H*)-онов и 5-аминопиразолов был осуществлен аналогичный каскад реакций, ведущий к производным 5-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-она. Примечательно, что на

последней стадии для раскрытия оксазольного цикла используется смесь гидразингидрат/КОН/ДМСО.

На основе 7-арилоксазоло[5,4-*b*]пиридинов была разработана методика синтеза 2-метил-4-оксо-6-фенил-3,4-дигидробензо[*c*][1,7]нафтиридин-1-карбоновой кислоты. Таким образом была расширена область применения перегруппировки 7-арилоксазоло[5,4-*b*]пиридинов в бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны на 6-функциональнозамещенные субстраты. Аналогично была синтезирована ранее неизвестная полициклическая система 3,4-дигидро-5*H*-бензо[*c*]пиразоло[4,3-*f*][1,7]нафтиридин-5-она.

Несомненным достоинством работы является то, что автор приводит результаты и экспериментов, не увенчавшихся успехом (например, реакция 4-арилиден-2-арил-1,3-оксазол-5(4*H*)-онов с енаминами нитроацетофенона не привела к ожидаемым продуктам). При попытках исследования таких реакций автор очень тщательно исследовал и перебирал все возможные условия, что привело к тому, что была обнаружена реакция этоксиметилензамещенных азлактонов с енаминами нитроацетофенона, ведущая к образованию виниламинометилензамещенных азлактонов.

Для каждого ряда превращений обсуждается влияние заместителей на выход продукта. Для всех образующихся продуктов приведены характеристические сигналы в ЯМР и ИК спектрах, а также данные РСА.

В части 2.2.2 описано взаимодействие 4-арилиденоксазол-5(4*H*)-онов с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами (циклическими экзо-метилен енаминами), ведущее к образованию системы тетрагидропиридо[2,1-*a*]изохинолина.

Автор детально обсуждает стереоизомерию исходных соединений и ее влияние на исход реакции и стереоизомерию, образующихся продуктов.

Изучено окисление синтезированных тетрагидропиридо[2,1-*a*]изохинолинов. Автором исследован широкий ряд окислителей и обнаружено, что тестируемые тетрагидропиридо[2,1-*a*]изохинолины устойчивы к действию большинства окислителей. Автору удалось найти подходящий окислитель, позволяющий получать искомые пиридо[2,1-*a*]изохинолины – DDQ.

При изучении окисления тетрагидропиридо[2,1-*a*]изохинолинов автор подробно изучал влияние стереоизомерии и электронного эффекта заместителей на протекание реакции.

Взаимодействие тетрагидропиридо[2,1-*a*]изохинолинов с POCl₃ дало неожиданный результат. Вместо ожидаемых бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-7-онов образовывались соли оксазоло[4',5':5,6]пиридо[2,1-*a*]изохинолиния. В дополнение, автор изучил возможность раскрытия оксазольного цикла в полученных солях.

Для всех образующихся продуктов приведены характеристические сигналы в ЯМР и ИК спектрах, а также данные РСА.

В части 2.2.3 описано 4-(3-оксо-2-бензофуран-1(3*H*)-илиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-она с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами (циклическими экзо-метиленаминами), ведущее к образованию пиридо[2,1-*a*]изохинолинов.

Гидразиолизом синтезированных таким образом пиридо[2,1-*a*]изохинолинов автор получил ранее неизвестную гетероциклическую систему 9,10-дигидро-6*H*-бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-5,7-диона. Обнаружено, что эти соединения проявляют пиридон-пиридольную таутомерию.

Новые 9,10-дигидро-6*H*-бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-5,7-дионы были дериватизированы до 5-хлорбензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-7-онов и 5-морфолинобензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-7-онов, обладающих люминесцентными свойствами.

Для всех образующихся продуктов приведены характеристические сигналы в ЯМР и ИК спектрах, а также данные РСА.

В части 2.2.4 описано взаимодействие 2-арил-4-(1-этокси(гидрокси)метилен)-1,3-оксазол-5(4*H*)-онов с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами, ведущее к (3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-этилиден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-онам. Синтезированные (3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-этилиден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-оны обладают длинной цепью сопряжения, обуславливающей темно-бордовую окраску этих веществ.

Образование (3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-этилиден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-онов является нетипичной реакцией для азлактонов. Автор предлагает механизм этого превращения.

Имино-енаминная таутомерия полученных (3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-этилиден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-онов подробно исследована методом ЯМР спектроскопии (температуры от -50 до +50 °C).

Для однозначного установления конфигурации разработанных (3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-этилиден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-онов были выполнены двумерные эксперименты ЯМР (¹H-¹H NOESY, ¹H-¹³C HSQC и ¹H-¹³C HMBC).

Автор обнаружил, что при нагревании синтезированных (3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-этилиден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-онов в ДМФА происходит их циклизация в пиридо[2,1-*a*]изохинолины. На основании этого наблюдения был разработан одностадийный метод синтеза пиридо[2,1-*a*]изохинолинов из 2-арил-4-(1-этокси(гидрокси)метилен)-1,3-оксазол-5(4*H*)-онов и 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов.

Для этого превращения детально обсуждается влияние заместителей на выход продукта. Для всех образующихся продуктов приведены характеристические сигналы в ЯМР и ИК спектрах, а также данные РСА.

В части 2.2.5 описано взаимодействие (*rac*)-3,4-дигидроферроцено[с]пиридинов с азлактонами, ведущее к образованию ранее неизвестных тетрагидроферроцено[а]хинолизинов. Окислением этих соединений DDQ были получены бензамиды 3-амино-2-фенил-6,7-дигидроферроцено[а]хинолизин-4-она.

Для этих превращений детально обсуждается влияние заместителей на выход продукта. Для всех образующихся продуктов приведены характеристические сигналы в ЯМР (в т.ч. двумерных) и ИК спектрах, а также данные РСА.

Раздел 2.3 посвящен исследованию фотофизических свойств, синтезированных соединений в растворах и в виде порошков. Подробно обсуждается влияние заместителей на эти свойства. Исследованные соединения показали себя перспективными фотолюминисцентными материалами, которые могут быть интересны для прикладных исследований.

В **разделе 2.4** приведены данные об исследовании противовирусных свойств синтезированных соединений в отношении вируса осповакцины и вируса гриппа. В результате исследования найдены соединения, обладающие низкой токсичностью и выраженной противовирусной активностью, и могут быть рекомендованы для более углублённых исследований биолого-фармакологического характера, что свидетельствует о **практической значимости проведенного исследования**.

В **разделе 2.5** приведены данные об исследовании антиоксидантных свойств синтезированных соединений методом FRAP. В результате было показано, что исследованные соединения обладают сопоставимой антиоксидантной активностью с таковой аскорбиновой кислоты.

Поскольку исследованные соединения обладают и антиоксидантными и люминесцентными свойствами, они могут рассматриваться как при создании зондов для определения активных форм кислорода, а также флуоресцентных красителей для иммуноферментного анализа.

В **Главе 3** – экспериментальной части диссертации приведены методики синтеза полученных соединений. Все синтезированные вещества охарактеризованы необходимым набором физико-химических и спектральных данных (температура плавления, элементный анализ, спектроскопия ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C). Наличие подробных сведений о способах синтеза и полнота характеристик свидетельствуют о **надежности и достоверности полученных результатов**.

В рецензируемой научно-квалификационной работе содержится решение **научной задачи** – разработке эффективных методов направленного

синтеза гетероциклических соединений с заданной структурой и свойствами (на основе производных пиридина), имеющей **значение для развития** органической химии. Кроме того, в работе **изложены** предварительные **новые научно обоснованные разработки** (данные о биологической активности и фотофизических свойствах), имеющие **существенное значение для развития страны** (создание отечественных противовирусных и антиоксидантных лекарственных препаратов, функциональных материалов и аналитических реагентов).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований: грант «Новые подходы к синтезу производных бета-карболина» (№ 19-33-90229) и Российского Научного Фонда: грант «Конденсированные производные 1,7-нафтиридина» (№19-13-00273).

Замечания по диссертации:

1. В задачах работы используется термин «1,3-енамины». Далее по тексту диссертации ни разу не встречается этот термин, вместо этого используется только термины «енамины». Что такое «1,3-енамины»? К чему относятся цифры в этом термине?

2. Почему не проводились эксперименты COSY ^1H - ^1H ? Такие эксперименты COSY обычно проводятся в паре с NOESY ^1H - ^1H , чтобы распознать в спектре NOESY сигналы протонов, расположенных через две-три связи друг от друга.

3. На рисунке 8 изображен спектр NOESY соединения **133**. Часть сигналов обозначена синим цветом, а часть красным. К чему относится цветовая дифференциация сигналов?

4. Почему элементный анализ выполнен не для всех соединений, описанных в диссертации?

5. На схеме 11 стоило привести схему с пояснениями механизма третьей стадии.

6. В общей методике синтеза ферроцено[*a*]хинолизинов **166**, **167** сказано, что реакционную смесь сначала охлаждают до комнатной температуры, а потом выливают в холодную воду. Что будет если ждать пока реакционная смесь охладится до комнатной температуры и ее еще горячей вылить в холодную воду (возможно со льдом)? Такой подход позволил бы сэкономить время.

7. В синтезе 3-амино-6,6-диметил-9,10-диметокси-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-онов **155-157** использовался контроль ТСХ. Не мешало ли наличие в реакционной смеси серной кислоты проведению этого анализа? Не проводилась ли предварительная нейтрализация реакционной смеси перед нанесением пробы на пластинку для ТСХ?

8. Для многих превращений использовался контроль методом ТСХ, но для продуктов не приведены значения R_f . Автору стоило привести данные по R_f хотя бы для тех продуктов, образование которых контролировали методом ТСХ.

9. Можно ли проводить синтез соединения **131** в атмосфере воздуха? Как изменится его выход?

Высказанные замечания не снижают ценности проведенного исследования.

Результаты диссертационной работы Шувалова В.Ю. «Азлактоны в синтезе 3-аминопиридин-2(1H)-онов и их производных» **могут быть использованы** специалистами следующих научных учреждений и организаций: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук» (ИНЭОС РАН), Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт проблем химической физики Российской академии наук» (ИПХФ РАН), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» (КНИТУ), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова» (МГУ), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет» (СКФУ), Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (ПГНИУ) и др.

Рукопись и автореферат диссертации оформлены в соответствии с требованием ВАК. Материал изложен ясным и грамотным языком, аккуратно оформлен и проиллюстрирован достаточным количеством рисунков, схем и таблиц. **Научные положения, выводы и рекомендации**, сделанные диссертантом, в целом обоснованные и правильные.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Материал диссертации Шувалова В.Ю. опубликован в 13 научных публикациях, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для размещения материалов диссертации, 10 тезисов докладов. Опубликованные работы достаточно полно отражают суть исследования.

Заключение. Диссертационная работа Шувалова Владислава Юрьевича выполнена на высоком экспериментальном и научном уровне, соответствует паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия и отвечает критериям кандидатских диссертаций. Учитывая актуальность, научную новизну, теоретическую и практическую значимость представленной работы,

достоверность полученных результатов и обоснованность основных выводов, диссертация представляет законченную научно-квалификационную работу и соответствует требованиям п. 9 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор – Шувалов Владислав Юрьевич – заслуживает присуждения ему ученой степени по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании кафедры органической химии ПГНИУ 26 октября 2022 г., протокол № 10.

Заведующий кафедрой органической химии
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Пермский государственный национальный
исследовательский университет»,
доктор химических наук (по специальности
02.00.03 – Органическая химия),
профессор



Масливец Андрей Николаевич

14 ноября 2022 г.

ПГНИУ

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

Тел.: +7(912)7827895, +7(342)2-396-372.

E-mail: koh2@psu.ru

