

На правах рукописи



ШАЦАУСКАС Антон Леонидович

3-Амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-оны и
бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны. Синтез и свойства

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный технический университет»

Научный руководитель:

доктор химических наук,
Фисюк Александр Семёнович

Официальные оппоненты:

Шкляев Юрий Владимирович,
доктор химических наук, профессор,
«Институт технической химии Уральского
отделения Российской академии наук» –
филиал ФГБУН Пермского федерального
исследовательского центра Уральского
отделения Российской академии наук, г. Пермь,
заведующий отделом органического синтеза;

Чулаков Евгений Николаевич,
кандидат химических наук,
ФГБУН Институт органического синтеза им.
И.Я. Постовского Уральского отделения
Российской академии наук, г. Екатеринбург,
научный сотрудник лаборатории
асимметрического синтеза

Ведущая организация:

ФГБУН Институт органической химии им.
Н. Д. Зелинского Российской академии наук,
г. Москва

Защита состоится «20» мая 2019 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С текстом диссертации можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»: <http://lib.urfu.ru/mod/data/view.php?d=51&rid=289079>

Автореферат разослан «__» _____ 2019 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

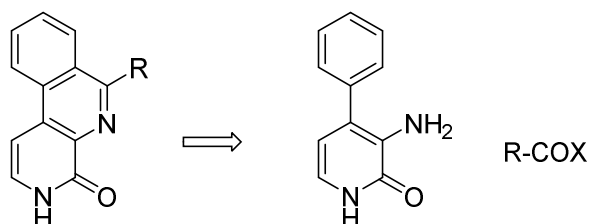
Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования.

3-Аминопиридин-2(1*H*)-оны и 1,7-нафтиридин-8(7*H*)-оны на протяжении многих лет вызывают устойчивый интерес как химиков так и биологов. Наличие «встроенного» фрагмента аминокислоты в структурах этих соединения позволяет их использовать в качестве скаффолдов для построения пептидомиметиков и поиска физиологически активных веществ. В ряду 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов найдены препараты активные по отношению к ВИЧ-1, протеазе малярийного плазмодия, противобактериальные препараты, соединения, перспективные для лечения болезни Альцгеймера, вещества, обладающие противоопухолевым и противодиабетическим действием, кардиотонические агенты. К числу таких соединений относится широко используемый в клинической практике кардиотоник «Амринон». Производные 1,7-нафтиридин-8(7*H*)-онов являются антагонистами нейрокининовых (NK1) рецепторов, эффективными мускул релаксантами, ингибиторами ВИЧ-интегразы. Поэтому разработка новых методов получения, изучение свойств и поиск в ряду этих соединений практически полезных веществ является актуальной задачей.

Степень разработанности темы. Строение 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов позволяло предположить, что на их основе могут быть получены бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны, например, реакцией Пикте-Шпенглера или Бишлера-Напиральского. Однако структурный поиск, проведенный по базам данных SciFinder, показал, что 4-арилзамещенные производные 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов практически не изучены, а бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны до недавнего времени вообще не были известны.



Целью настоящей работы является разработка методов получения 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов, а на их основе ранее неизвестных бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов, изучение строения и свойств этих соединений.

Для достижения поставленной цели планировалось решить следующие **задачи**:

1. Изучить подходы к синтезу 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов и разработать удобный метод их получения;
2. Разработать метод синтеза бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов на основе 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов;
3. Изучить химические свойства бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов в реакциях, окисления, восстановления, галогенирования, алкилирования и др.;
4. Изучить фотофизические свойства 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов, бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов и их производных, а также установить их взаимосвязь со строением этих соединений;
5. Изучить антиоксидантную активность синтезированных соединений.

Научная новизна:

Впервые реализована реакция Гофмана 4-арил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидов с гипохлоритом натрия, генерируемым в реакционной среде из дихлоризоцианурата натрия и водного раствора щелочи, и показано, что ее

продуктами являются 7-арил[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1*H*)-оны. На их основе разработаны методы синтеза 3-амино- и 3-алкиламино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов.

Впервые изучена реакция Пикте-Шпенглера 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов с ароматическими альдегидами, продуктами которой являлись ранее неизвестные бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны.

Обнаружена новая перегруппировка [1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридинов, протекающая при действии кислот Льюиса и приводящая к бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онам.

Изучены свойства бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов в реакциях галогенирования, алкилирования, окисления, восстановления и др.

Установлено влияние строения 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов, бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов и их производных на фотофизические свойства этих соединений. Найдены новые люминофоры с высоким квантовым выходом.

Теоретическая и практическая значимость работы: Найдены подходы к синтезу и разработаны препаративные методы получения 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов и бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов. Изучены химические свойства бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества с антиоксидантной активностью, превышающей активность аскорбиновой кислоты, а также соединения, которые можно использовать для определения пероксида водорода в биохимических системах и разработки иммуноферментных диагностикумов на основе антител, конъюгированных с пероксидазой. Выявлены новые люминофоры с высоким квантовым выходом люминесценции. Показано, что 5,6-дигидробензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны проникают в клетки, а при облучении УФ-светом окрашивают, как внешнюю мембрану, так и мембраны органелл.

Методология и методы исследования. При выполнении диссертационной работы использовались методы классической синтетической органической химии. Для установления чистоты и структуры соединений использован комплекс физических и физико-химических методов: спектроскопия ЯМР ¹H и ¹³C, хромато-масс-спектрометрия, ИК- и УФ-спектроскопия, элементный и рентгеноструктурный анализ. Изучение фотофизических свойств (спектры абсорбции и флуоресценции, квантовые выходы флуоресценции, коэффициенты светопоглощения) растворов исследуемых соединений проводили в соответствии со стандартными методиками.

Достоверность результатов обеспечена применением современных методов исследования и хорошей воспроизводимостью экспериментальных данных. Все новые химические соединения охарактеризованы комплексом современных методов анализа. Измерения физико-химических, фотофизических характеристик, исследование антиоксидантной активности проведены на поверенном оборудовании лаборатории «Новые органические материалы» ОмГТУ по стандартным методикам.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Способ получения 3-амино(3-алкиламино)-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов, основанный на перегруппировке Гофмана 2-оксо-4-фенил-1,2-дигидро-пиридин-3-карбоксамидов, а также на основе *N*-(3-оксоалкенил)хлорацетамидов;
2. Способ получения бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов, основанный на реакции Пикте-Шпенглера 3-амино-4-фенил-пиридин-2(1*H*)-онов с ароматическими альдегидами и перегруппировке [1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридинов в присутствии кислот Льюиса;
3. Изучение химических свойств бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов

4. Изучение фотофизических и антиоксидантных свойств синтезированных соединений спектральными методами. Влияние строения синтезированных соединений на их оптические и антиоксидантные свойства.

Личный вклад автора заключался в сборе, систематизации и анализе литературных данных о методах синтеза и свойствах 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов. Автор принимал непосредственное участие в планировании и проведении экспериментов, в обсуждении и обобщении полученных результатов, написании научных статей.

Апробация научных результатов. Материалы диссертации представлены на всероссийских и международных конференциях: Третьей международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Пятигорск, 2013); V Всероссийской научной молодежной школе-конференции «Химия под знаком СИГМА: исследования, инновации, технологии» (Омск, 2016); Кластере конференций по органической химии «ОргХИМ-2016» (Санкт-Петербург, 2016); 7-й Международной научно-технической конференции «Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства» (Омск, 2017); 8-й Международной научно-технической конференции «Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства» (Омск, 2018); Всероссийской молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск-Шерегеш, 2018); V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии (Владикавказ, 2018).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК, 11 тезисов докладов в материалах конференций.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 159 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и приложения. Работа содержит 245 ссылок на литературные источники, 9 рисунков, 94 схемы, 21 таблицу и приложение.

Благодарность. Автор выражает глубокую и искреннюю благодарность коллективам кафедры «Химическая технология и биотехнология» ОмГТУ и кафедры органической химии ОмГУ: научному руководителю д.х.н., проф. Фисюку А. С. (ОмГТУ, ОмГУ) и заведующему кафедрой ХТБ ОмГТУ, д.х.н., проф. Мышлявцеву А. В. (ОмГТУ) за неоценимую помощь в проведении исследования и подготовке работы; к.х.н. Богзе Ю. П. (ОмГУ), д.х.н., проф. Кулакову И. В. (ОмГУ), к.х.н. Костюченко А. С. (ОмГТУ), Абрамову А. А. (ОмГУ), Сайбулиной Э. Р. (ОмГУ), Мацукевич М. С. (ОмГУ) за помощь в проведении синтетических работ; Железновой Т. Ю. (ОмГТУ) и Черненко С. А. (ОмГТУ) за помощь в регистрации электронных спектров и анализе полученных данных; к.х.н., доц. Стищенко П. В. (ОмГТУ) и Каюмовой Т. Ю. (ОмГТУ) за выполнение квантово-химических расчетов; Евдокимову С. Н. (ИППУ СО РАН) за регистрацию спектров ЯМР; к.б.н. Шаталину Ю. В. и к.б.н. Шубиной В. С. (ИТЭБ РАН) за проведение исследований в биохимических модельных системах, а также помощь в анализе полученных результатов; д.х.н. Гатилову Ю. В. (НИОХ СО РАН) за проведение рентгеноструктурного анализа. Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России (проект № 4.1657.2017/4.6), а также гранта РФФИ (проект 15-53-45084 Инд_а).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

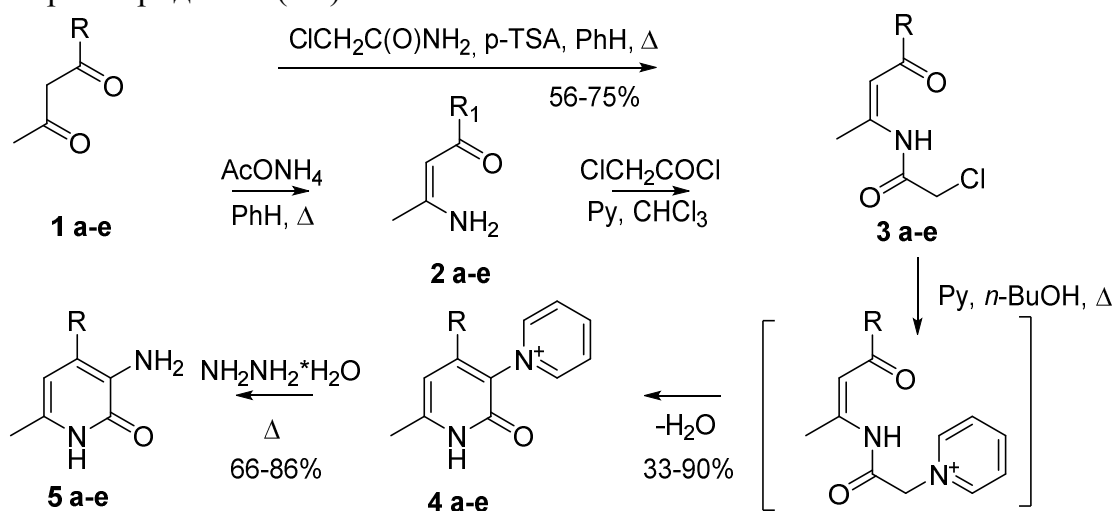
Во **введении** обозначена актуальность и практическая значимость работы, сформулированы цель и задачи исследования. В **первой главе** приводится обзор литературных данных по методам синтеза и свойствам 3-аминопириди-2(1*H*)-онов. Во **второй главе** описаны результаты проведённых исследований. В **экспериментальной части** (глава 3) описаны объекты исследования, оборудование, реактивы, материалы, методы и методики проведения синтеза и физико-химических исследований.

ГЛАВА 2 Синтез и свойства 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов

2.1 Синтез 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов, основанный на внутримолекулярной циклизации *N*-(3-оксоалкенил)ацетамидов

Ранее на единственном примере К. Гевальдом был осуществлен синтез 3-амино-4,6-диметилпиридин-2(1*H*)-она **5a**, где в качестве исходных соединений использовался *N*-(3-оксоалкенил)хлорацетамид **3a**, полученный ацилированием енаминокетона **2a**. Нами впервые продемонстрирована возможность использование такого подхода для получения 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов.

С целью упрощения метода, нами была изучена возможность синтеза соединений **3a-e**, минуя стадию получения енаминокетонов, исходя из 1,3-дикетонов **1a-e** и хлорацетамида. Было показано, что нагревание 1,3-дикетонов **1a-e** и хлорацетамида в присутствии каталитических количеств *p*-толуолсульфокислоты (*p*-TSA) в бензоле при удалении образующейся воды, приводит к *N*-(3-оксоалкенил)хлорацетамидам **3a-e**. Выходы соединений **3a-e**, в пересчете на исходный 1,3-дикетон **1a-e**, лежали в интервале 56-75% и, в ряде случаев, оказывались выше, чем при получении по двухстадийной схеме. Хлорацетамиды **3a-e**, при нагревании в течение 3-4 ч с избытком пиридина в *n*-бутаноле, были превращены в пиридиновые соли **4a-e**, из которых затем, действием гидразин гидрата, получены 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-оны **5a-e**.

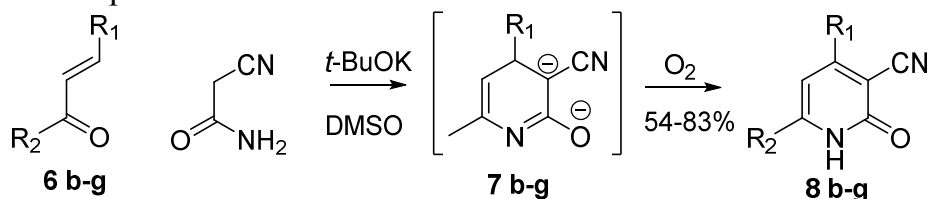


a R = CH₃; b R = Ph; c R = C₆H₄-4-OMe; d R = C₆H₃-3,4-(OMe)₂; e R = 2-Th

2.2 Синтез 3-амино-4-арилпиридин-2(1H)-онов на основе 4-арил-3-цианопиридин-2(1H)-онов

Один из путей синтеза 3-аминопиридин-2(1H)-онов основан на превращении функциональной группы в положении С(3) гетероцикла в аминогруппу. Доступными 3-функциональнозамещенными производными являются 4-арил-3-цианопиридин-2(1H)-оны, гидролиз которых до соответствующих амидов с последующим введением их в реакцию Гофмана должен был привести к 3-амино-4-арилпиридин-2(1H)-онам.

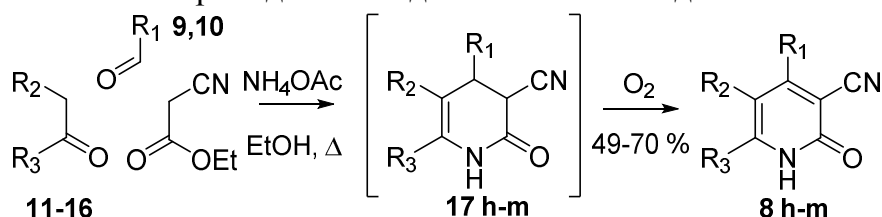
Соединения **8b-g** были получены по известной методике из цианацетамида и α,β -непредельных кетонов **6b-f** или коричневого альдегида **6g** в присутствии *tert*-бутилата калия в сухом ДМСО при продувании сухим воздухом. Выходы продуктов **8b-g** лежали в интервале 54-83%.



b $\text{R}_1=\text{Ph}$, $\text{R}_2=\text{Me}$; **c** $\text{R}_1=\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OMe}$, $\text{R}_2=\text{Me}$; **d** $\text{R}_1=\text{C}_6\text{H}_3\text{-3,4-(OMe)}_2$, $\text{R}_2=\text{Me}$;
e $\text{R}_1=2\text{-Th}$, $\text{R}_2=\text{Me}$; **f** $\text{R}_1=\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-NMe}_2$, $\text{R}_2=\text{Me}$; **g** $\text{R}_1=\text{Ph}$, $\text{R}_2=\text{H}$;

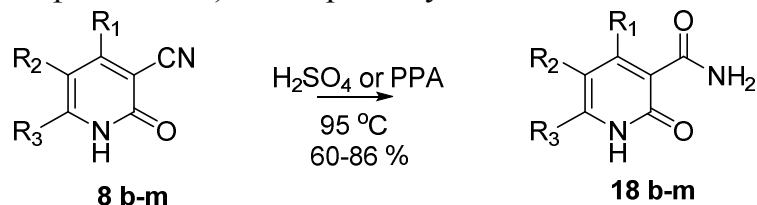
4-Арил-3-цианопиридин-2(1H)-оны **8h-m** получали трёхкомпонентной конденсацией ароматических альдегидов **9,10**, кетонов **11-16** и этилового эфира циануксусной кислоты в присутствии ацетата аммония с выходами 49-70%.

Гидролиз нитрилов **8b,f-h,j,l** в серной кислоте или нитрилов **8b-e,i,k,m** в полифосфорной кислоте приводил к амидам **18b-m** с выходами 60-86 %.



8,17 $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{Ph}$, $\text{R}_2=\text{H}$; **i** $\text{R}_1=\text{Ph}$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{C}_6\text{H}_3\text{-2,3-(OMe)}_2$; **j** $\text{R}_1=\text{Ph}$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3=2\text{-Py}$;
k $\text{R}_1=\text{R}_3=2\text{-Th}$, $\text{R}_2=\text{H}$; **l** $\text{R}_1=\text{Ph}$, $\text{R}_2+\text{R}_3=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-2-C}_6\text{H}_4$; **m** $\text{R}_1=\text{Ph}$, $\text{R}_2+\text{R}_3=\text{CH}_2\text{O-2-C}_6\text{H}_4$;
9 $\text{R}_1=\text{Ph}$; **10** $\text{R}_1=2\text{-Th}$.

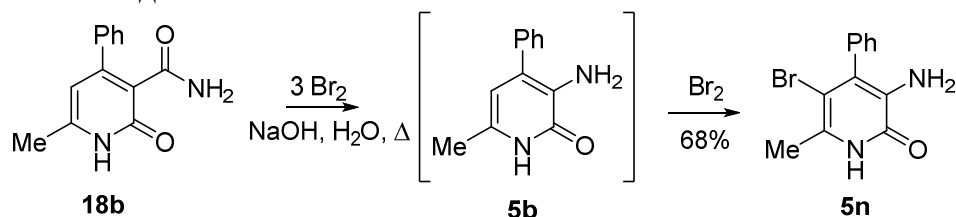
Реакция в серной кислоте протекает быстрее (4 ч), чем в полифосфорной (24-48 ч), однако, выходы продуктов, содержащих донорные заместители (тиенильный, алкоксифенильный) во втором случае оказывались несколько выше.



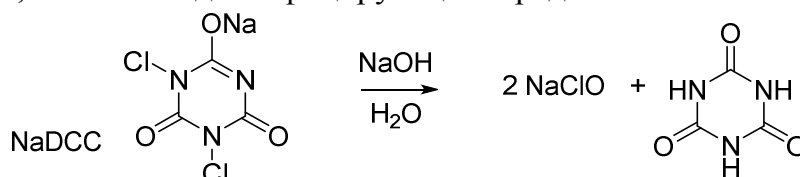
b $\text{R}_1=\text{Ph}$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{Me}$; **c** $\text{R}_1=\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OMe}$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{Me}$; **d** $\text{R}_1=\text{C}_6\text{H}_3\text{-3,4-(OMe)}_2$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{Me}$;
e $\text{R}_1=2\text{-Th}$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{Me}$; **f** $\text{R}_1=\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-NMe}_2$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{Me}$; **g** $\text{R}_1=\text{Ph}$, $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$; **h** $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{Ph}$, $\text{R}_2=\text{H}$;
i $\text{R}_1=\text{Ph}$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{C}_6\text{H}_3\text{-2,3-(OMe)}_2$; **j** $\text{R}_1=\text{Ph}$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3=2\text{-Py}$; **k** $\text{R}_1=\text{R}_3=2\text{-Th}$, $\text{R}_2=\text{H}$;
l $\text{R}_1=\text{Ph}$, $\text{R}_2+\text{R}_3=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-2-C}_6\text{H}_4$; **m** $\text{R}_1=\text{Ph}$, $\text{R}_2+\text{R}_3=\text{CH}_2\text{O-2-C}_6\text{H}_4$;

Необходимо отметить, что реакция Гофмана для синтеза 3-амино-4-арилзамещенных пиридин-2(1H)-онов ранее не применялась. С целью синтеза 3-амино-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-она **5b**, соединение **18b** было введено в реакцию с бромом в присутствии и гидроксида натрия.

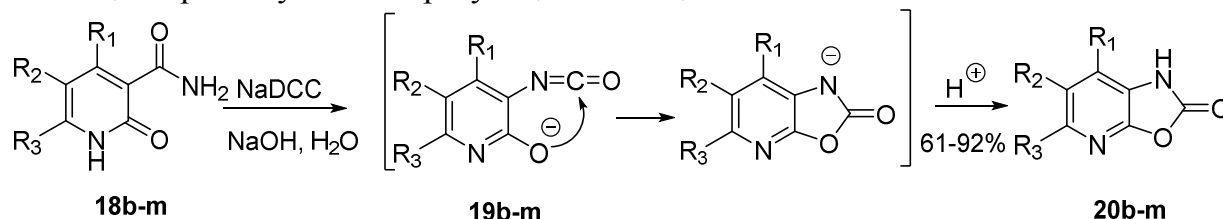
Использование 1 экв. брома было недостаточным для полного превращения амида **18b**. Увеличение его количества приводило к образованию побочного продукта, которым оказался 3-амино-5-бром-6-метил-4-фенилпиридин-2(1H)-он **5n**. Использование 3 экв. брома приводило исключительно к соединению **5n**, который был выделен с выходом 68%.



Мы изучили возможность использования в реакции Гофмана доступной натриевой соли дихлоризоциануровой кислоты (NaDCC), широко применяющейся, в настоящее время, в качестве дезинфицирующего средства.

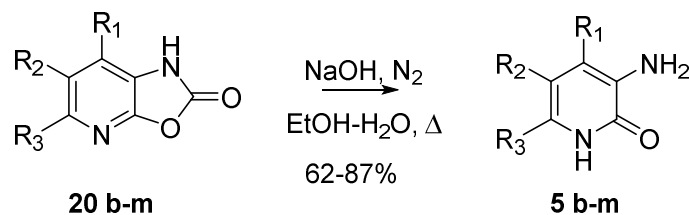


При проведении реакции амидов **18b-m** с 2 экв. гипохлорита натрия, генерированного из NaDCC, неожиданно, с выходами 61-92%, были выделены 7-арил[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1H)-оны **20b-m** - продукты внутримолекулярной циклизации промежуточно образующихся изоцианатов **19b-m**.



- b** $R_1=Ph$, $R_2=H$, $R_3=Me$; **c** $R_1=C_6H_4-4-OMe$, $R_2=H$, $R_3=Me$; **d** $R_1=C_6H_3-3,4-(OMe)_2$, $R_2=H$, $R_3=Me$;
e $R_1=2-Th$, $R_2=H$, $R_3=Me$; **f** $R_1=C_6H_4-4-NMe_2$, $R_2=H$, $R_3=Me$; **g** $R_1=Ph$, $R_2=R_3=H$; **h** $R_1=R_3=Ph$, $R_2=H$;
i $R_1=Ph$, $R_2=H$, $R_3=C_6H_3-2,3-(OMe)_2$; **j** $R_1=Ph$, $R_2=H$, $R_3=2-Py$; **k** $R_1=R_3=2-Th$, $R_2=H$;
l $R_1=Ph$, $R_2+R_3=CH_2CH_2-2-C_6H_4$; **m** $R_1=Ph$, $R_2+R_3=CH_2O-2-C_6H_4$;

На примере соединения **20b** было установлено, что расщепление циклического карбамата протекает при нагревании как в кислой (85% H_3PO_4 , 90 $^{\circ}C$, 12 ч), так и в щелочной ($NaOH$, $H_2O-EtOH$, 90 $^{\circ}C$, 4 ч) средах до 3-аминопиридин-2(1H)-она **5b** с выходами 40 и 87% соответственно. Поскольку гидролиз в щелочной среде протекал легче и с большим выходом, то 3-амино-4-арилпиридин-2(1H)-оны **5c-m** были получены нагреванием соединений **20c-m** в спирте, содержащим щелочь, с выходами 62-87%.

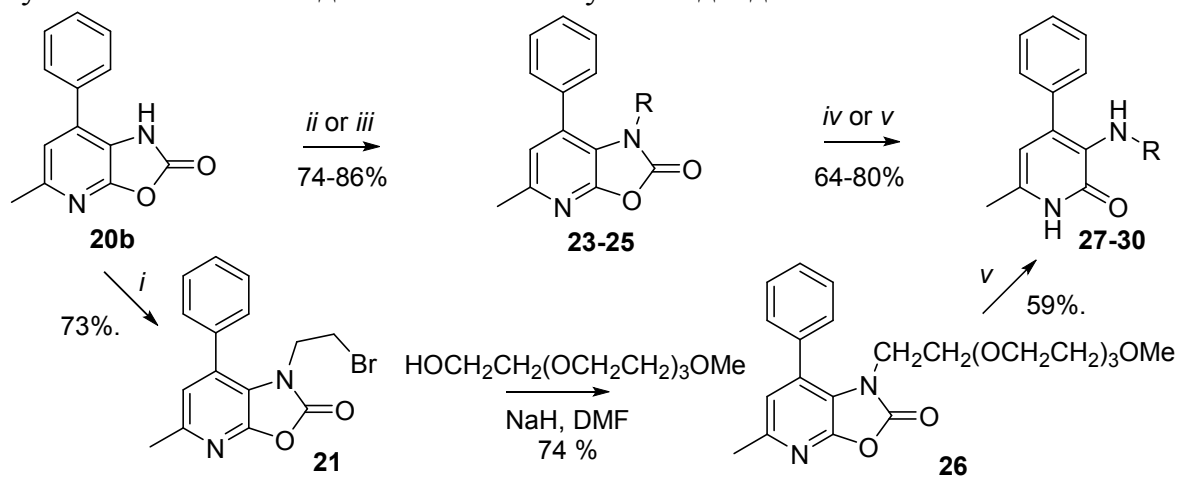


- b** $R_1=Ph$, $R_2=H$, $R_3=Me$; **c** $R_1=C_6H_4-4-OMe$, $R_2=H$, $R_3=Me$; **d** $R_1=C_6H_3-3,4-(OMe)_2$, $R_2=H$, $R_3=Me$;
e $R_1=2-Th$, $R_2=H$, $R_3=Me$; **f** $R_1=C_6H_4-4-NMe_2$, $R_2=H$, $R_3=Me$; **g** $R_1=Ph$, $R_2=R_3=H$; **h** $R_1=R_3=Ph$, $R_2=H$;
i $R_1=Ph$, $R_2=H$, $R_3=C_6H_3-2,3-(OMe)_2$; **j** $R_1=Ph$, $R_2=H$, $R_3=2-Py$; **k** $R_1=R_3=2-Th$, $R_2=H$;
l $R_1=Ph$, $R_2+R_3=CH_2CH_2-2-C_6H_4$; **m** $R_1=Ph$, $R_2+R_3=CH_2O-2-C_6H_4$;

2.3 Синтез 3-алкиламино-4-арилпиридин-2(1H)-онов

Для синтеза 3-алкиламинопиридин-2(1H)-онов ранее использовался метод восстановительного аминирования, основанный на взаимодействии амина с альдегидом в присутствии триацетоксиборгидрида натрия или цианоборгидрида натрия, активированного уксусной кислотой.

Мы изучили альтернативный подход к синтезу этих соединений, включающий алкилирование [1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1H)-онов и последующее расщепление оксазольного цикла. Для этого 5-метил-7-фенил[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1H)-он **5b** был введен в реакцию с такими алкилирующими агентами, как дибромэтаном, метиловым эфиром бромуксусной кислоты 2-иодэтанолам, 1-хлор-2-(2-метоксиэтокси)этаном и 1-хлор-2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этаном, которая приводила к 1-алкил[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1H)-онам **22-25**. Реакцию проводили в ДМФА или ТГФ в присутствии оснований (K_2CO_3 , NaH). В случае объектов **24** и **25** алкилирование вели в условиях нуклеофильного катализа в присутствии KI. Выходы продуктов лежали в пределах 73-86%. При взаимодействии этилбромида **21** с монометиловым эфиром триэтиленгликоля в сухом ДМФА в присутствии NaH с выходом 74 % был получен поданд **26**.



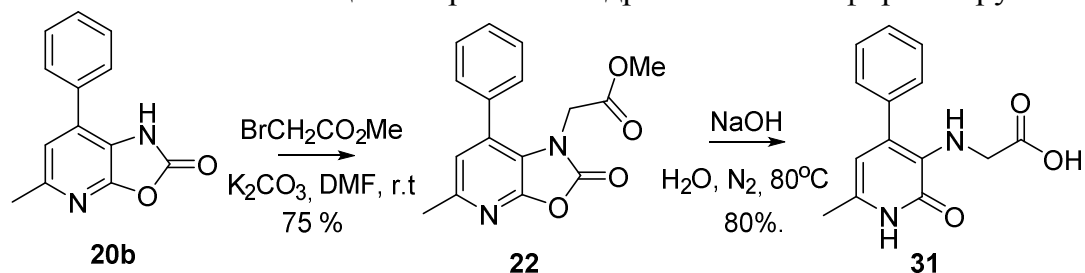
23,27 R = CH_2CH_2OH ; **24,28** R = $CH_2CH_2OCH_2CH_2OMe$;

25,29 R = $CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_2OMe$; **26,30** R = $CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_3OMe$.

i: RBr, K_2CO_3 , DMF, r.t. *ii*: RI, NaH, THF, 66°C; *iii*: RCl, KI, K_2CO_3 , DMF, 60°C;

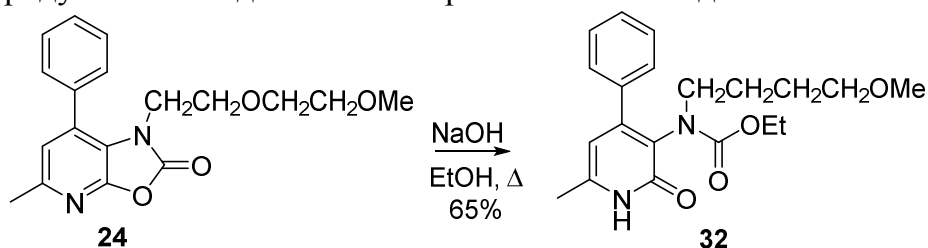
iv: NaOH, H_2O , N_2 , 80°C; *v*: NaOH, dioxane- H_2O 1:1, N_2 , 80°C

Нагревание растворов [1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридинов **22,23** в воде и **24-26** в диоксане, содержащими NaOH, привело к соответствующим 3-алкиламинопиридин-2(1H)-онам **27-31** с выходами 59-85%. В случае объекта **22** одновременно с расщеплением оксазольного цикла протекал гидролиз сложноэфирной группы.

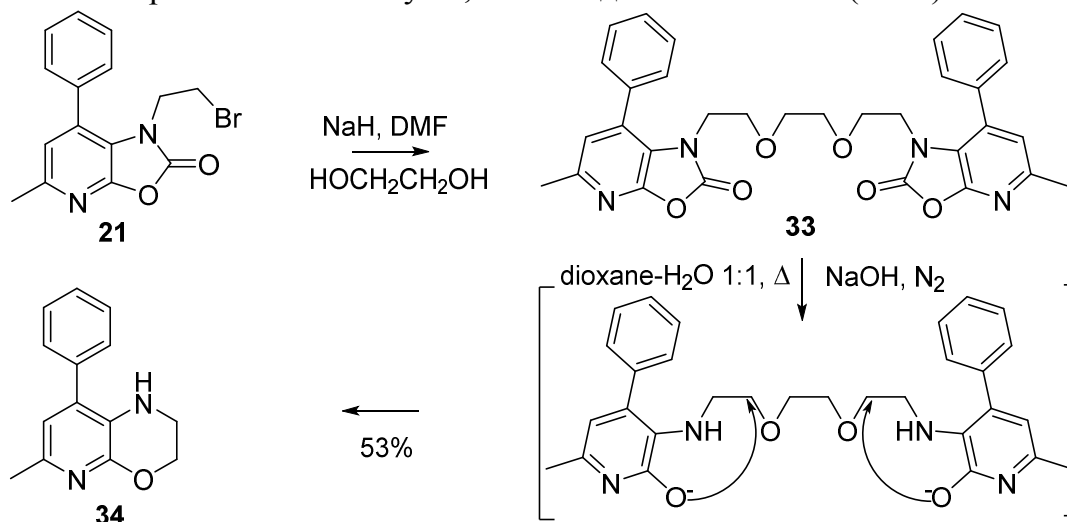


Необходимо отметить, что соединения **27** и **31**, в отличие от исходного 3-аминопиридин-2(1H)-она **5b**, растворяются в воде даже при нейтральном pH, а поданды **28-30** хорошо растворяются в органических растворителях.

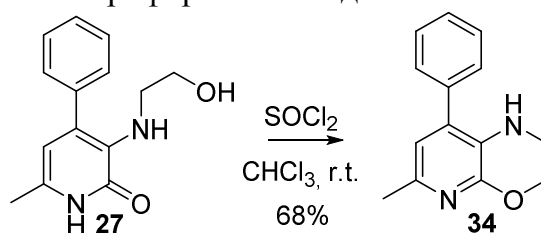
При нагревании [1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридина **24**, в спиртовом растворе щёлочи в качестве продукта был выделен этил карбамат **32** с выходом 65 %.



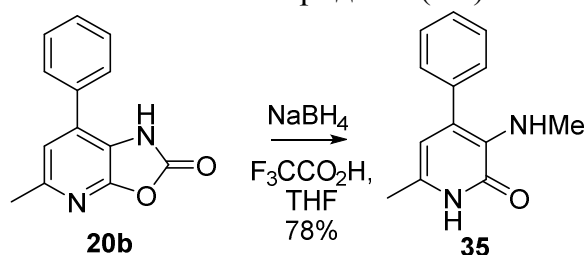
Взаимодействием этилбромида **21** с этиленгликолем был получен продукт бис-алкилирования этиленгликоля **33** с выходом 67 %. При действии на соединение **33** водного раствора гидроксида натрия был выделен оксазин **34** с выходом 53 %, образующийся, по-видимому, в результате внутримолекулярной атаки депротонированного пиридольного гидроксила по атому углерода эфирной группы в подане **33**. Попытки раскрытия оксазольного цикла соединения **33** в фосфорной кислоте также привели к оксазину **34**, но выход оказался ниже (32 %).



Синтез соединения **34** также удалось осуществить при действии тионилхлорида на 2-этаноламин **27** в сухом хлороформе с выходом 68 %.

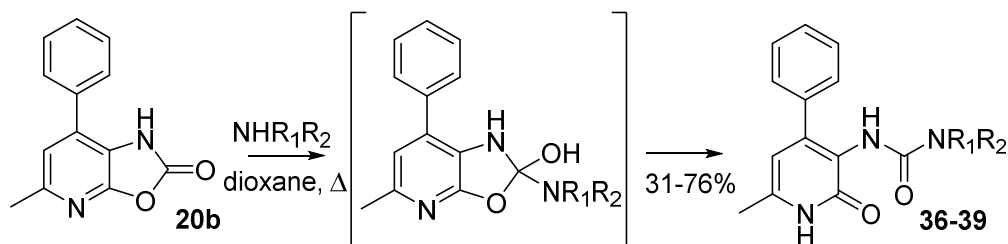


Реакция [1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1*H*)-она **20b** с NaBH₄ в ТГФ в присутствии трифторуксусной кислоты, приводит к восстановлению циклического карбомата с образованием 3-метиламинопиридин-2(1*H*)-она **35** с выходом 78 %.



2.4 Синтез амидов, мочежин и оснований Шиффа

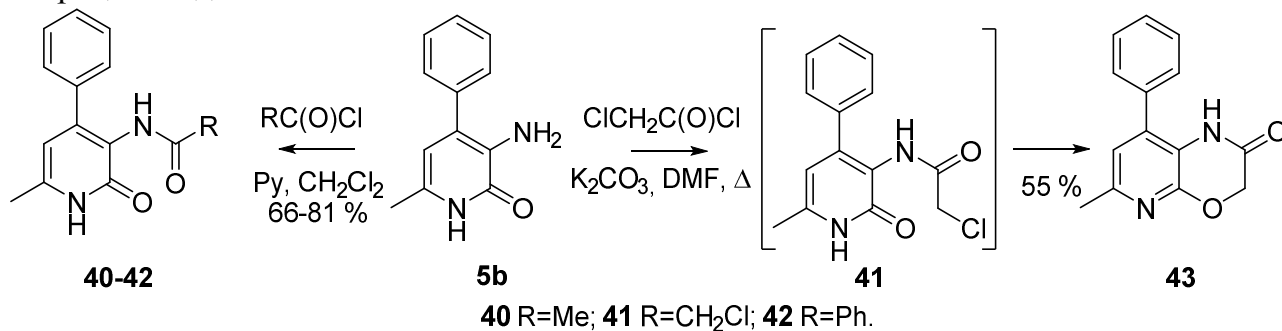
Ранее на единичных примерах было показано, что алкилзамещенные [1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1*H*)-оны при действии аминов раскрывают оксазольный цикл с образованием мочежин. Мы изучили взаимодействие соединения **20b** с аминами.



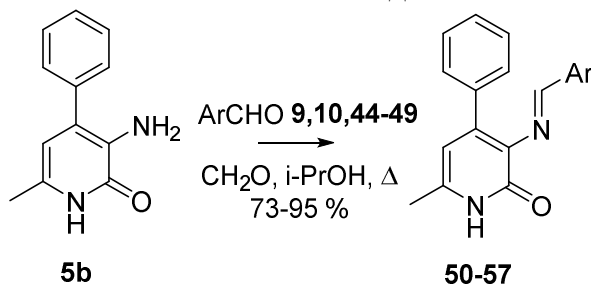
36 $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; **37** $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$; **38** $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})$; **39** $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NPh}$

Было установлено, что при действии моно- и диэтаноламинов, морфолина и анилина в диоксане при нагревании образуются мочежины **36-39** с выходами 31-76%. Следует отметить, что в отличие от [1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1*H*)-она **20b**, мочежины **36-38** хорошо растворяются в воде.

С целью последующего изучения реакций Пикте-Шпенглера и Бишлера-Напиральского нами были синтезированы амиды **40-42** и основания Шиффа **50-57**. Соединения **40-42** мы получали действием ацетилхлорида, хлорацетилхлорида или бензоилхлорида на 3-амино-4-фенилпиридин-2(1*H*)-он **5b** в хлористом метиле в присутствии пиридина при комнатной температуре с выходами 66-81%. При проведении ацилирования соединения **5b** хлорацетилхлоридом в ДМФА в присутствии поташа нами был выделен ранее неизвестный 1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-он **43** с выходом 55%, полученный в результате внутримолекулярной циклизации образующегося в условиях реакции хлорацетамида **41**.



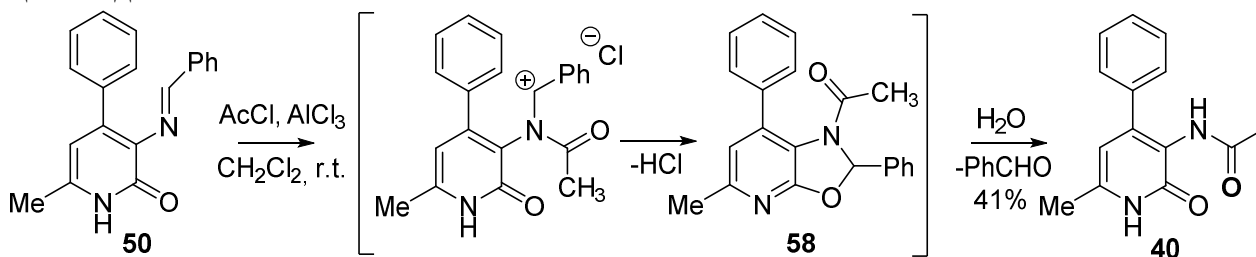
Нагреванием 3-аминопиридин-2(1*H*)-она **5b** с ароматическими альдегидами **9,10,44-49** в *изо*-пропанол в присутствии каталитических количеств муравьиной кислоты были получены азометины **50-57** с выходами 73-95%.



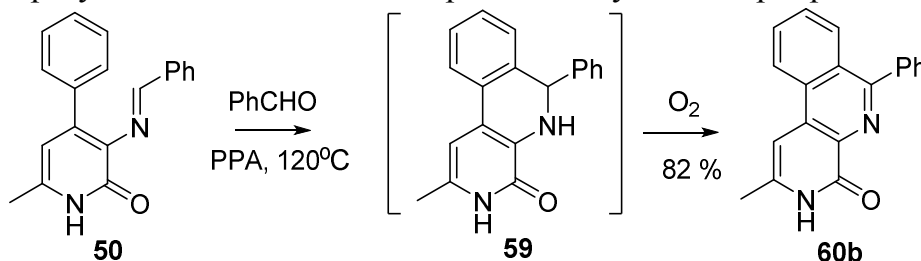
9,50 $\text{Ar} = \text{Ph}$; **44,51** $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{-2-OH}$; **45,52** $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OMe}$; **46,53** $\text{Ar} = \text{2-Py}$;
47,53 $\text{Ar} = \text{4-Py}$; **48,54** $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{-3-NO}_2$; **49,56** $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-NO}_2$; **10,57** $\text{Ar} = \text{2-Th}$

2.5 Синтез бензо[с][1,7]нафтиридин-4(3H)-онов

Известно, что реакция амидоалкилирования применяется для синтеза изохинолинов. Мы изучили возможность использования этой реакции для получения ранее неизвестных производных бензо[с][1,7]нафтиридин-4(3H)-она. Однако при действии на азометин **50** хлористого ацетила в присутствии AlCl_3 замыкание пиридинового цикла не протекало. В качестве продукта реакции был выделен ацетамид **40**.



Была изучена также реакция Пикте-Шпенглера на примере азометина **50**. При нагревании соединения **50** в полифосфорной кислоте в течение 6 ч при $120\text{ }^\circ\text{C}$ с выходом 82% был выделен 6-фенилбензо[с][1,7]нафтиридин-4(3H)-он **60b**, образующийся в результате окисления кислородом воздуха дигидропроизводного **59**.



С целью упрощения синтеза была исследована возможность получения бензо[с][1,7]нафтиридин-4(3H)-онов двухкомпонентной конденсацией 3-аминопиридин-2(1H)-онов с ароматическими альдегидами в кислой среде.

Синтез 8,9-диметоксибензо[с][1,7]нафтиридин-4(3H)-онов **60-63d** осуществляли при нагревании 3-амино-4-(3,4-диметоксифенил)пиридин-2(1H)-она **5d** с ароматическими альдегидами **9,45-47** в течение 10 ч в трифторуксусной кислоте (TFA) с невысокими выходами 19-47%. 3-Амино-4-фенилпиридин-2(1H)-он **5d**, не содержащий донорных заместителей в арильном ядре, в этих условиях с альдегидами вообще не реагировал.

Реакция 3-аминопиридин-2(1H)-онов **5b,d** с ароматическими альдегидами **9,10,44-47,68,69** в фосфорной и полифосфорной кислотах в течение 4-10 ч привела к нафтиридинам **60-67b** и **60-67d** с выходами 19-70%. Выходы нафтиридинов **60,62,63d**, полученных при нагревании соединения **5d** и альдегидов **9,46,47** в PPA в течение 4 ч, оказались выше (59-69%), а в случае анисового альдегида **44**, содержащий донорный заместитель, ниже (19%), чем при использовании TFA (Таблица 1).

При проведении реакции 3-аминопиридона **5b** с салициловым альдегидом **44** и тиофен-2-карбальдегидом **10** как в PPA, так и в PA при $130\text{ }^\circ\text{C}$, был выделен 2-метилбензо[с][1,7]нафтиридин-4(3H)-он **70**, образующийся в результате элиминирования тиофена или фенола от дигидронафтиридинов **71,72**. По этой причине синтез соединений **66,67b** и **66,67d** мы проводили при температуре $105-110\text{ }^\circ\text{C}$.

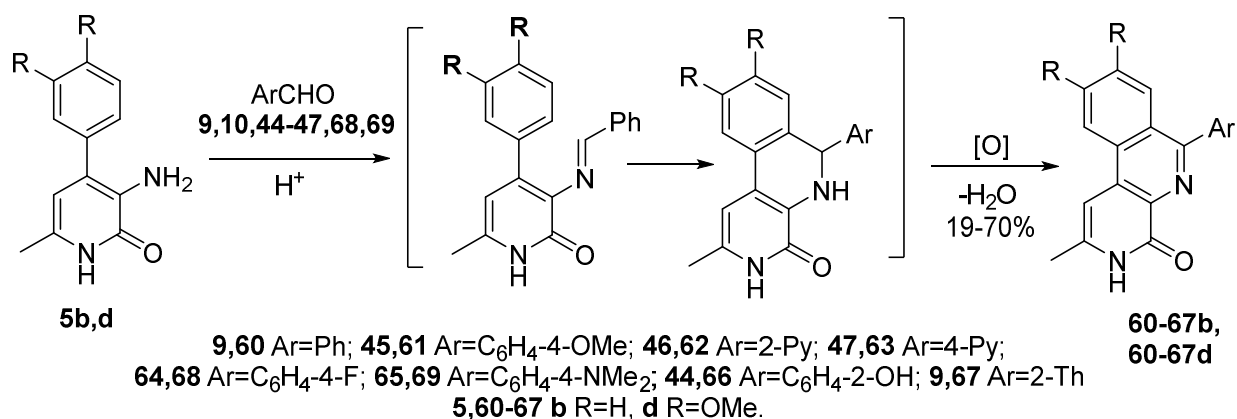


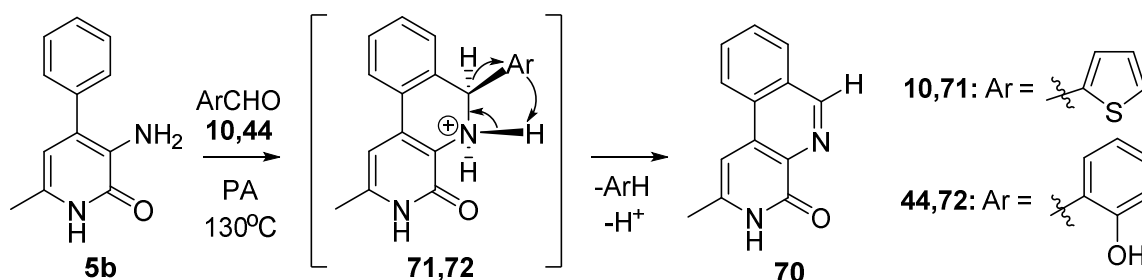
Таблица 1 - Условия синтеза и выходы бензо[с][1,7]нафтиридин-4(3H)-онов **60-67b**, **60-67d**

№	Ar	R	Условия реакции и выходы					
			TFA,		PPA ^a , 130°C		80 % PA, 130°C	
			время, ч	выход, %	время, ч	выход, %	время, ч	выход, %
60b		H	×		11	70	12	50
60d		OMe	10	44	4	59	12	60
61b		H	×		10	32	12	51
61d		OMe	10	46	4	19	12	48
62b		H	×		6	64	10	36
62d		OMe	10	19	4	64	10	40
63b		H	×		6	60	10	40
63d		OMe	10	28	4	69	10	33
64b		H	×		10	68	12	57
64d		OMe	-		-		10	46
65b		H	×		10	66	12	54
65d		OMe	-		-		12	83
66b		H	×		10	40 ^b	12	53 ^b
66d		OMe	-		-		10	40 ^b
67b		H	×		10	45 ^b	10	45 ^b
67d		OMe	-		-		10	53 ^b

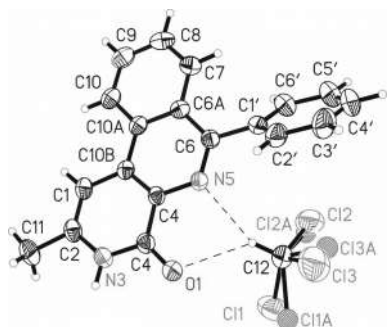
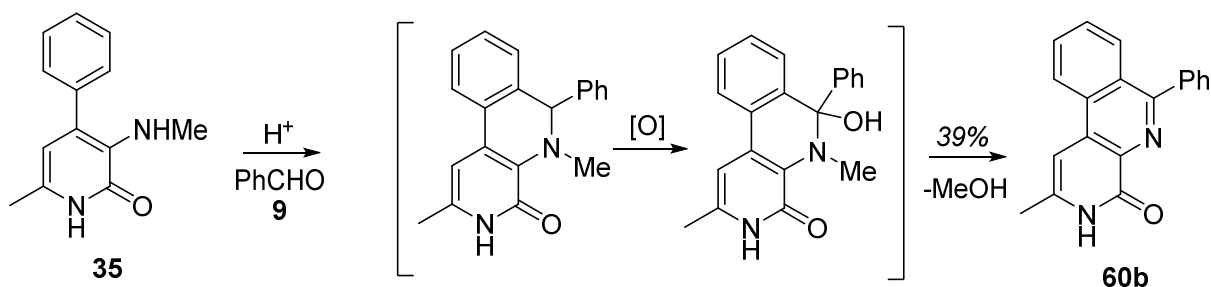
^a PPA (полифосфорная кислота): получают из 6 г P₂O₅ и 4 мл 80%-ой фосфорной кислоты (PA).

^b Синтез проводили при 110°C

× В данных условия реакция не идёт

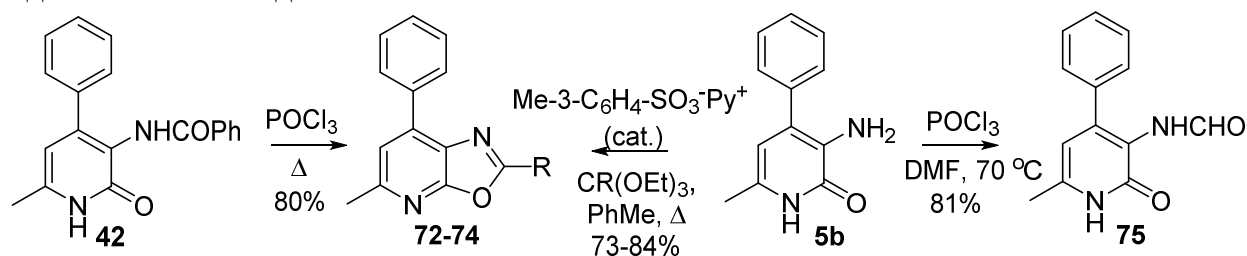


Нагревание 3-(метиламино)пиридин-2(1H)-она **35** с бензальдегидом **9** в полифосфорной кислоте в течение 22 ч приводило к 6-фенилбензо[с][1,7]нафтиридин-4(3H)-ону **60b** с выходом 39%, образуемому в результате деметилирования атома азота.



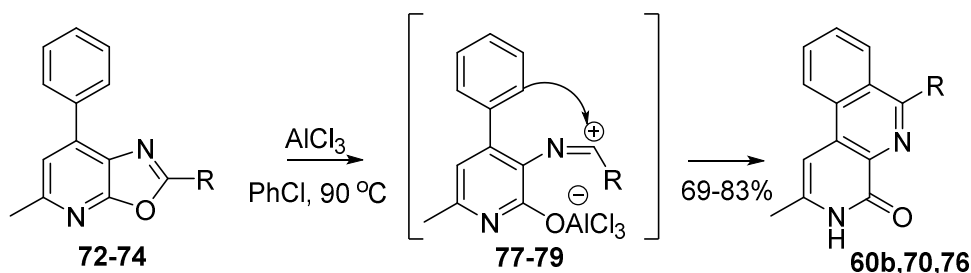
Строение всех полученных соединений подтверждено элементным анализом, данными масс-спектрометрии, ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектрами, а также РСА. Рентгенографическое исследование соединения **60b**, очищенного кристаллизацией из смеси *изо*-пропанол-хлороформ, показало, что оно существует в виде кристаллосольвата с хлороформом в соотношении 1:1.

Известно, что *N*-ацил-3-амино-4-арилхинолины при действии POCl_3 способны вступать в реакцию Бишлера-Напиральского с образованием дибензо[*c,f*][1,7]нафтиридинов. В нашем случае, нагревание бензамида **42** с хлорокисью фосфора привело к оксазоло[5,4-*b*]пиридину **72** с выходом 80%. Бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны не были также получены из 3-аминопиридона **5b** ни при действии на него реагента Вильсмейера, ни при нагревании с триэтилортоацетатом или триэтилортоформиатом. В первом случае продуктом реакции оказался формамид **75**, а во втором - оксазоло[5,4-*b*]пиридины **73,74** выделенные с выходами 84% и 73%.



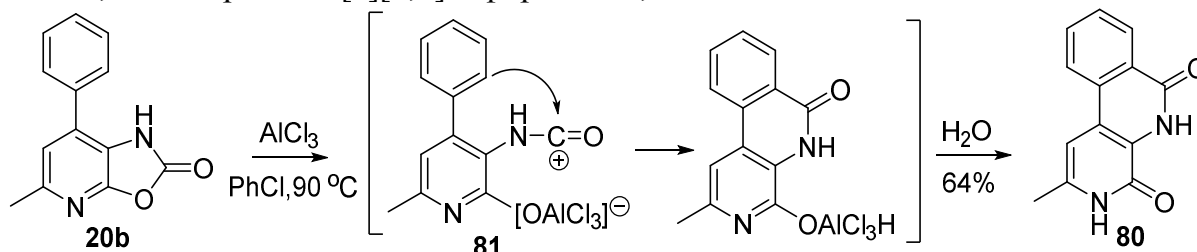
72 R = Ph; **73** R = CH_3 ; **74** R = H

Мы изучили возможность перегруппировки 7-фенилзамещенных оксазоло[5,4-*b*]пиридинов **72-74** в бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны **60b,70** и **76**. С этой целью соединения **72-74** были введены в реакцию с AlCl_3 при нагревании в хлорбензоле. Продукты этой реакции - бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны **60b,70** и **76** – были выделены с выходом 83%, 69% и 74% соответственно. При действии кислоты Льюиса происходило расщепление оксазольного цикла с образованием интермедиатов **77-79**, циклизующихся в бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны **60b,70** и **76**.



60b,72,77 R = Ph; **76,73,78** R = Me; **70,74,79** R = H

Аналогичным образом, при нагревании с хлоридом алюминия в хлорбензоле, была осуществлена перегруппировка [1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1*H*)-она **20b**. Выход 3,5-дигидробензо[*c*][1,7]нафтиридин-4,6-диона **80** составил 64 %.

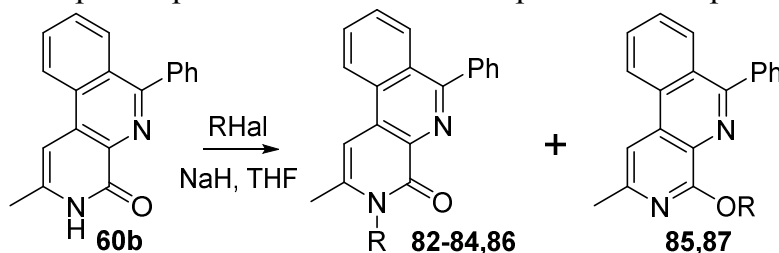


Следует отметить, что в научной литературе отсутствуют примеры этой перегруппировки

2.6 Химические свойства бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов

Так как бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны ранее не были известны, представлялось необходимым изучить их химические свойства на примере наиболее доступного 6-фенилбензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-она **60b**. Стоит отметить низкую растворимость этих соединений в большинстве органических растворителей, за исключением ДМСО, ДМФА и уксусной кислоты, что затрудняло их исследование.

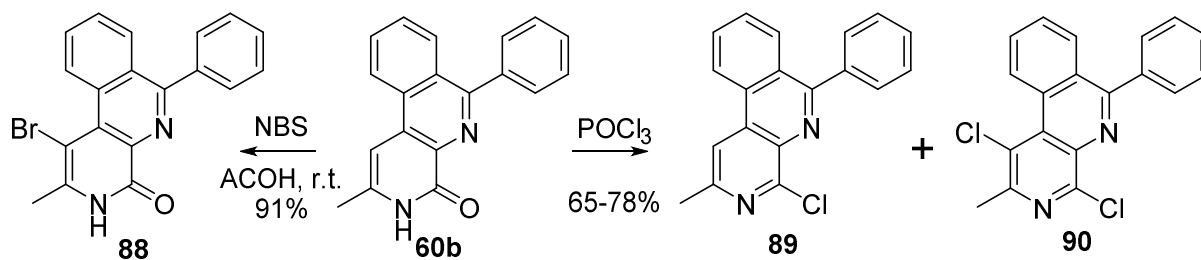
Мы изучили алкилирование 6-фенилбензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-она **60b** алкилгалогенидами. В результате депротонирования бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-она **60b** образуется амбидентный анион с центрами на атоме азота и кислорода. Направление алкилирования определяется правилом ЖМКО. При действии на соединения **60b** йодистого метила или метилового эфира бромуксусной кислоты в ТГФ, содержащем NaH, реакция протекала региоспецифично по атому азота (мягкому нуклеофильному центру), а в качестве единственных продуктов образовывался 4-алкилбензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-он **82** или **83** с выходами 81 % и 65 % соответственно. При использовании 1-хлор- и 1-иод-2-(2-метоксиэтокси)этана или 4-хлор- и 4-(иодацетил)морфолина реакция приводила к смеси продуктов N- и O-алкилирования **84,86** и **85,87**. Однако, в случае иодпроизводных выход продуктов N-алкилирования оказывался выше (48 и 67%). Необходимо отметить, что продукты алкилирования **82-87** растворимы в большинстве органических растворителей.



82 R=Me; **83** R=CH₂CO₂Me; **84,85** R=CH₂CH₂OCH₂CHOMe; **86,87** R=CH₂CON(CH₂CH₂)₂O;

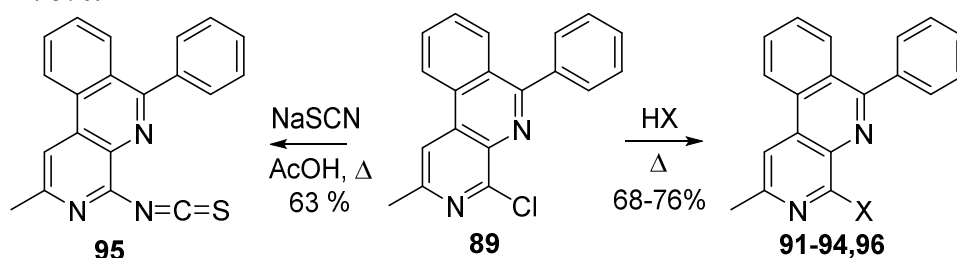
Взаимодействие N-бромсукцинимидом (NBS) с нафтиридином **60b** при комнатной температуре в уксусной кислоте протекало по положению C(1) с образованием 1-бромбензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-она **88** с выходом 91%.

Нагревание нафтиридина **60b** с POCl₃ 1 ч приводило к смеси 4-хлорбензо[*c*][1,7]нафтиридина **89** и 1,4-дихлорбензо[*c*][1,7]нафтиридина **90** с суммарным выходом 65 % в соотношении 8:1. При увеличении времени реакции до 2,5 ч в присутствии триэтиламина суммарный выход удалось увеличить до 78%, однако, соотношение продуктов реакции осталось прежним. Соединения **89** и **90** были разделены колоночной хроматографией на силикагеле.



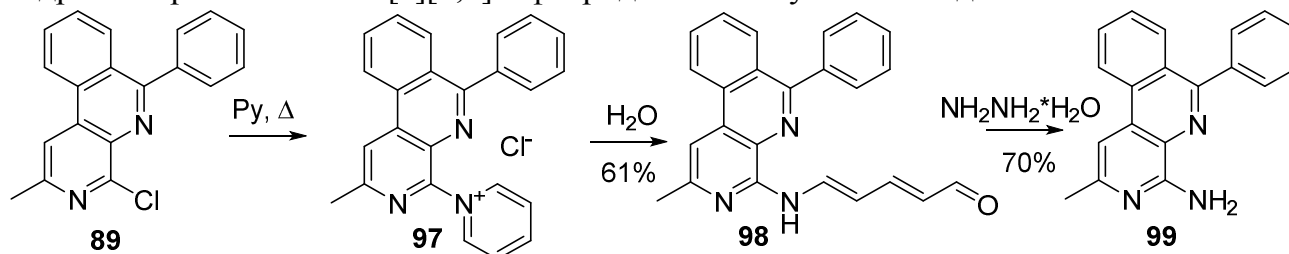
При нагревании 4-хлорбензо[с][1,7]нафтиридина **89** с избытком моноэтаноламина, диэтанолamina, анилина или бензиламина с выходами 68-76% были получены бензо[с][1,7]нафтиридин-4-амины **91-94**.

После взаимодействия 4-хлорбензо[с][1,7]нафтиридина **89** с NaSCN при нагревании в уксусной кислоте был выделен 4-изотиоцианобензо[с][1,7]нафтиридин **95** с выходом 63%. Реакция метилового эфира тиогликолевой кислоты с соединением **89** привела к метил [(бензо[с][1,7]нафтиридин-4-ил)тио]ацетату **96** с выходом 76%.

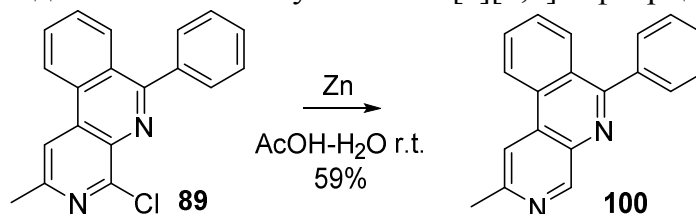


91X = $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; **92 X** = $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$; **93 X** = NHPh ; **94 X** = NHCH_2Ph ; **96 X** = $\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$

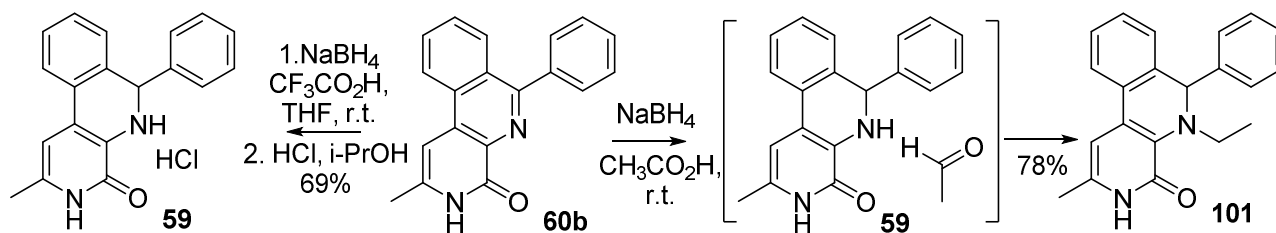
Нагреванием 4-хлорбензо[с][1,7]нафтиридина **89** в сухом пиридине была получена пиридиниевая соль **97**, которая при взаимодействии с водой превращалась в пентадиеналь **98** с выходом 61%. Последующая реакция соединения **98** с гидразингидратом привела к бензо[с][1,7]нафтиридин-4-амину **99** с выходом 70%.



Восстановлением 4-хлорбензо[с][1,7]нафтиридина **89** цинком в уксусной кислоте при 20°C с выходом 59% был получен бензо[с][1,7]нафтиридин **100**.

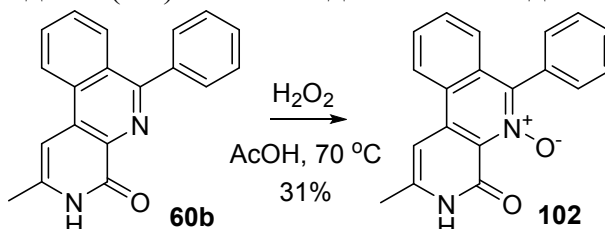


Мы изучили также взаимодействие нафтиридина **60b** боргидридом натрия. При проведении восстановления в присутствии трифторуксусной кислоты в ТГФ с последующей обработкой реакционной смеси соляной кислотой реакция привела к соли 5,6-дигидробензо[с][1,7]нафтиридин-4(3H)-она **59** с выходом 69%. Необходимо отметить, что при попытке выделить дигидронафтиридин **59** в виде основания, была получена его смесь с нафтиридином **60b**, образующимся в результате окисления соединения **59** на воздухе.



В том случае, когда мы использовали в качестве реакционной среды уксусную кислоту, единственным выделенным продуктом, оказался дигидронафтиридин **101**, содержащий у атома азота этильный заместитель. Его выход составил 78%. По-видимому, в условиях реакции происходило восстановление уксусной кислоты до ацетальдегида, который вступая в реакцию восстановительного аминирования с соединением **59**, образуя 5-этил-5,6-дигидронафтиридин **101**.

Действие на нафтиридин **60b** 30 % перекиси водорода в уксусной кислоте при нагревании, приводило к его окислению с образованием 2-метил-6-фенилбензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-он 5-оксида **102** с выходом 31 %.



2.7 Электронные спектры 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов, бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов и их производных

Оптические свойства 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов и бензо[*c*][1,7]нафтиридинов до настоящего времени изучены не были. О люминесценции этих соединений не сообщалось. Нами зарегистрированы спектры поглощения и флуоресценции разбавленных растворов (10^{-7} - 10^{-5} моль/л) этих соединений в этаноле и ДМСО, найдены квантовые выходы люминесценции, молярные коэффициенты светопоглощения и рассчитаны сдвиги Стокса. Необходимо отметить, что алкилзамещенные 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны люминесцентными свойствами не обладают.

Во всех спектрах абсорбции производных 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов **5b-g** присутствует полоса поглощения с максимумом в области 230-275 нм, соответствующая π - π^* переходу, а также полоса поглощения с максимумом в области 329-352 нм, соответствующая n - π^* переходу аминогруппы. Максимумы полос испускаемого излучения лежат в диапазоне 420-451 нм, значение сдвига Стокса достигает 109 нм (0.91 эВ) (**5c**), а квантового выхода люминесценции 0.76 (**5b**). Введение π -донорных заместителей (OMe, NMe₂) в бензольное кольцо 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов **5c,d,f** приводит лишь к незначительному bathochromному сдвигу (1-6 нм), по-видимому, в результате того, что арильный заместитель и пиридиноновый цикл не лежат в одной плоскости. Об этом свидетельствуют расчёты выполненные методом DFT, согласно которым двухгранный угол между ядрами составляет 38.20°. В 3-амино-4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-оне **5e** стерические взаимодействия между гетероциклами не столь значительны, что приводит к смещению полосы поглощения в длинноволновую область спектра (по сравнению с **5b**) на 17 нм. При введении в положение С(6) соединений **5h-m** ароматического кольца, наблюдается bathochromный сдвиг максимумов абсорбции на 20-38 нм, растёт

молярный коэффициент светопоглощения с $9\text{-}13 \times 10^3$ до $16\text{-}23 \times 10^3$ л/см \times моль, но вместе с тем падает квантовый выход люминесценции с 0.24-0.74 до 0.08-0.36. Положения максимумов в спектрах люминесценции сохраняют приблизительно те же значения, что и для соединений **5b-g** - 435-452 нм, что приводит к уменьшению сдвига Стокса с 97-109 до 66-89 нм (с 0.78-0.91 до 0.46-0.71 эВ) (Таблица 2).

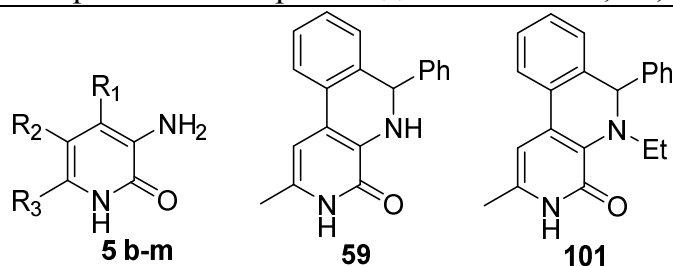
Алкильная группа у атома азота 3-алкиламино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов **27-31,35** на положение максимумов абсорбции и люминесценции существенно не влияет. Наблюдается лишь уменьшение квантового выхода до 0.26-0.62 по сравнению с соединением **5b**, содержащим первичную аминогруппу и имеющим квантовый выход 0.76. Введение акцепторного заместителя к атому азота (получение амидов **39,40,42** и мочевины **36-39**) приводит к уменьшению квантового выхода по сравнению с N-незамещенными соединениями до 0.00-0.35, а также к гипсохромному сдвигу, как в спектрах абсорбции (321-333 нм), так и люминесценции (423-431 нм).

Максимумы абсорбции 7-фенил[1,3]оксазо[5,4-*b*]пиридинов **72,73** лежат в области 274-276 нм и соответствуют $\pi\text{-}\pi^*$ переходу ароматической π -системы, коэффициент светопоглощения достигает $15.3\text{-}18.8 \times 10^3$ л/см \times моль, максимумы люминесценции принимают значения 334-342 нм, квантовые выходы - 0.30-0.32, сдвиги Стокса - 58-68 нм (0.78-0.89 эВ). Введение фенильного ядра в положении С(2) [1,3]оксазо[5,4-*b*]пиридина **74** приводит к увеличению коэффициента светопоглощения до 27.5×10^3 , bathochromному сдвигу максимума поглощения до 319 нм (+43 нм) и испускания до 364 нм (+30 нм), уменьшению сдвига Стокса до 45 нм (0.48 эВ). Квантовый выход люминесценции возрастает до 0.86.

Спектры поглощения и люминесценции растворов 2-метил- и 2,6-диметилбензо[с][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-она **70** и **76** в ДМСО близки друг к другу. Максимумы поглощения (**70** - 346 нм, **76** - 349 нм) и испускания (**70** - 414 нм, **76** - 415 нм) этих соединений лежат приблизительно в одинаковых областях, квантовые выходы люминесценции (**70** - 0.28, **76** - 0.27), сдвиги Стокса (**70** - 0.59 эВ, **76** - 0.57 эВ), молярные коэффициенты светопоглощения (**70** - 5.1×10^3 и **76** - 9.2×10^3 л/см \times моль) также различаются незначительно. Введение фенильного заместителя в положение С(6) ведет к росту коэффициента светопоглощения (**60b** - 12.8×10^3 л/см \times моль) и снижению квантового выхода до 0.02. Максимум в спектре абсорбции находится приблизительно на том же уровне (356 нм), что для соединений **70,76**. В спектре люминесценции наблюдается bathochromный сдвиг максимума испускания (448 нм), что приводит к росту сдвига Стокса (0.72 эВ). Наличие алкильного заместителя в (бензо[с][1,7]нафтиридин-3(4*H*)-ил)ацетата **83** не приводит к значимым изменениям в спектрах абсорбции и люминесценции.

Для растворов 5,6-дигидробензо[с][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов **59,101** в ДМСО характерно увеличение квантового выхода до 0.23-0.40, а также bathochromный сдвиг максимумов как в спектрах абсорбции (375-370 нм), так и люминесценции (480-497 нм) по сравнению с 6-фенилбензо[с][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оном **60b**.

6-Фенилбензо[с][1,7]нафтиридин-4-амины **91-94,98** поглощают в области 352-378 нм, испускают в области 473-498 нм, сдвиг Стокса лежит в диапазоне 109-130 нм (0.77-0.90 эВ), квантовый выход люминесценции не превышает 0.10. Оптические свойства пентадиеналя **97** характеризуется максимумом поглощения и испускания при 413 нм и 470 нм, увеличением молярного коэффициента светопоглощения (48.7 л/см \times моль). Максимум поглощения бензо[с][1,7]нафтиридина **100** соответствует 247 нм.

Таблица 2- Данные электронных спектров соединений **5 b-m**, **59**, **102**

№	X			Абсорбция		Фотолюминесценция			
	R ₁	R ₂	R ₃	max λ _{abs} [нм]	ε, 10 ³ л/см× моль	max λ _{em} [нм]	Сдвиг Стокса		Кванто- вый выход
							[нм]	[эВ]	
5b	Ph	H	Me	334	8.9	435	101	0.86	0.76±0.03
5c	C ₆ H ₄ -4-OMe	H	Me	335	7.7	444	109	0.91	0.48±0.02
5d	C ₆ H ₃ -3,4-(MeO) ₂	H	Me	334	9.8	437	103	0.88	0.50±0.02
5e	Th	H	Me	351	8.3	451	100	0.78	0.37±0.01
5f	Me ₂ N-4-C ₆ H ₄	H	Me	341	13.4	438	97	0.81	0.24±0.01
5g	Ph	H	H	329	7.4	420	91	0.82	0.70±0.03
5h	Ph	H	Ph	364	16.4	430	66	0.52	0.22±0.01
5i	Ph	H	C ₆ H ₃ -3,4-(OMe) ₂	353	15.9	442	89	0.71	0.18±0.01
5j	Ph	H	Py	364	21.1	430	66	0.52	0.03±0.00
5k	Th	H	Th	363	16.1	452	89	0.67	0.08±0.00
5l	Ph			364	18.0	424	60	0.48	0.32±0.02
5m	Ph			372	23.0	432	60	0.46	0.36±0.02
59	-	-	-	366	5.2	494	128	0.88	0.30±0.01
101	-	-	-	360	7.5	467	107	0.79	0.19±0.01

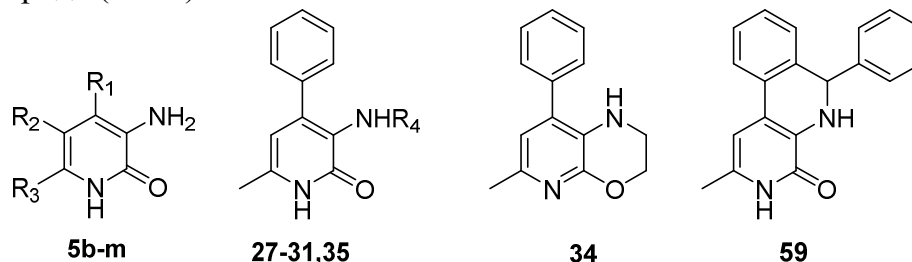
Спектры соединений записаны в этаноле (10^{-7} - 10^{-5} моль/л), квантовый выход рассчитан относительно стандарта (хинин сульфат в 0,5 М H₂SO₄, Φ_f=0,546)

Таким образом 3-амино-4-арилпиридин-2(1H)-оны и бензо[с][1,7]нафтиридин-4(3H)-онов являются люминофорами, излучают в синей или сине-зеленой области спектра. Однако более высокий квантовый выход наблюдается для 3-амино-4-арилпиридин-2(1H)-онов, 5,6-дигидробензо[с][1,7]нафтиридин-4(3H)-онов и их производных. Введение различных заместителей к атомам азота этих соединений (липофильных или гидрофильных) приводит к люминофорам, растворимым в неполярных или полярных (таких как вода) растворителях. Это свойство можно использовать для «настройки» красителей для биохимических систем.

2.8 Антиоксидантная активность полученных соединений

Мы изучили антиоксидантную активность (АОА) 3-амино-4-арилпиридин-2(1H)онов **5b-m,27-31,35**, оксазина **34** и 5,6-дигидробензо[с][1,7]нафтиридин-4(3H)-она **59** модифицированным методом FRAP, основанным на спектрофотометрическом определении комплекса Fe(II)-2,2'-бипиридил, полученного восстановлением комплекса Fe(III)-2,2'-бипиридил под действием антиоксиданта. Время инкубации составило 15 минут. Оценку АОА исследуемых соединений проводили относительно аскорбиновой кислоты по градуировочному графику. Результаты были выражены как эквивалентная антиоксидантная активность аскорбиновой кислоты (моль АК/моль вещества).

Антиоксидантные свойства 3-аминопиридонов **5b-i,k-m,28-31,35** сопоставимы с аскорбиновой кислотой, а в ряде случаев ее превышают. Лучшую АОА показали соединения, содержащие донорные заместители **5e,f,m** (1.16-1.45 моль-экв), худшую - оксазин **34** (0.05 моль-экв) и кислота **31** (0.20 моль-экв). Невысокую активность (0.55 моль-экв) также показал 5,6-дигидронафтиридин-3(4*H*)-он **101**, что, по-видимому, связано с его плохой растворимостью. Поскольку 3-амино-4-арилпиридонин-2(1*H*)-оны и их производные обладают антиоксидантной активностью, а также выраженными люминесцентными свойствами, они представляют интерес для поиска в их ряду люминесцентных зондов на активные формы кислорода (АФК) в биохимических системах.



5b R₁=Ph, R₂=H, R₃=Me; **5c** R₁=C₆H₄-4-OMe, R₂=H, R₃=Me; **5d** R₁=C₆H₃-3,4-(OMe)₂, R₂=H, R₃=Me; **5e** R₁=2-Th, R₂=H, R₃=Me; **5f** R₁=C₆H₄-4-NMe₂, R₂=H, R₃=Me; **5g** R₁=Ph, R₂=R₃=H; **5h** R₁=R₃=Ph, R₂=H; **5i** R₁=Ph, R₂=H, R₃=C₆H₃-2,3-(OMe)₂; **5j** R₁=Ph, R₂=H, R₃=2-Py; **5k** R₁=R₃=2-Th, R₂=H; **5l** R₁=Ph, R₂+R₃=CH₂CH₂-2-C₆H₄; **5m** R₁=Ph, R₂+R₃=CH₂O-2-C₆H₄; **27** R₄=CH₂CH₂OH; **28** R₄=CH₂CH₂OCH₂CH₂OMe; **29** R₄=CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₂OMe; **30** R₄=CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₃OMe; **31** R₄=CH₂CO₂H; **35** R₄=Me

2.9 Изучение поведения полученных соединений в биохимических системах

В лаборатории тканевой инженерии ИТЭБ РАН было исследовано поведение синтезированных нами соединений (зондов) в модельной биохимической системе: зонд – пероксид водорода – пероксидаза хрена. Концентрацию введённого в систему зонда определяли по изменению интенсивности флуоресценции. Исследуемые вещества, в присутствии пероксида водорода (без добавления пероксидазы хрена), окислялись медленно. При добавлении пероксидазы хрена (4 U) наблюдалось окисление всех исследуемых соединений. Данное свойство может быть использовано для определения пероксида водорода в биохимических системах, а также для разработки иммуноферментных диагностикумов (ИФ анализ) на основе антител, конъюгированных с пероксидазой.

Установлено, что 5,6-дигидробензо[с][1,7]нафтиридин **59** окисляется с большей скоростью ($7,98 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, $C_0 = 3-100 \text{ мкмоль/л}$), чем 3-аминопиридоны **5b,d,27** ($0.92-1.84 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, $C_0 = 3-1000 \text{ мкмоль/л}$). Для аминокислоты **31** окисление протекало с лаг-фазой, сокращающейся при больших концентрациях фермента. Данный факт может свидетельствовать о том, что окисление соединения **31** протекает как минимум в две стадии, при этом интермедиат оказывается более устойчив к окислению в присутствии пероксидазы, чем исходное соединение и обладает схожими спектральными характеристиками.

Показано, что дигидронафтиридин **59** представляет интерес в качестве люминесцентного красителя для визуализации клеток. При изучении действия соединений **5d,b,27,31** и **59** на нейтрофилы было установлено, что соединение **59** проникает в клетку. При распределении соединения **59** внутри клетки, оно локализуется в области липидных мембран (как внешней цитоплазматической, так и внутренних мембранах органелл). Накопление дигидронафтиридина **59** в клетке сопровождается увеличением интенсивности флуоресценции в области 536-540 нм.

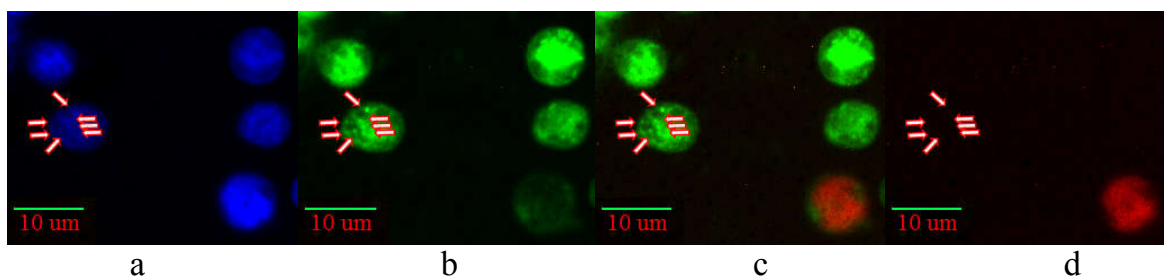


Рисунок 2 - Фотографии микроскопии нейтрофилов, окрашенных ядерными красителями (Hoechst 33342 и Propidium Iodide) и соединением **59**. Изображения получены через синий(а), зелёный(б) и красный(д) фильтры, а так же наложением фотографий, сделанных через зелёный и красный фильтры (с). Стрелками отмечены специфические гранулы.

Соединение **59** не препятствует связыванию ДНК с такими флуоресцентными красителями как Hoechst 33342 (синий), окрашивающего ядра всех клеток, а также Propidium Iodide (красный) окрашивающего ядра мёртвых клеток. При сопоставлении фотографий, снятых через зелёный и красный светофильтры, окраска мертвых клеток дигидронафтиридином **59**, наблюдается существенно слабее. В ряде клеток соединение **59** окрашивает специфические гранулы нейтрофилов (Рисунок 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что 4-арил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамиды при взаимодействии гипохлоритом натрия, генерируемом в реакционной среде из натриевой соли дихлоризоциануровой кислоты, превращаются в 7-арил[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1*H*)-оны.

2. Разработан метод получения 3-амино- и 3-алкиламино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов, основанный на щелочном гидролизе 7-арил[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1*H*)-онов.

3. Впервые изучена реакция Пикте-Шпенглера 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов с ароматическими альдегидами, протекающая при нагревании в трифторуксусной, фосфорной или полифосфорной кислотах и показано, что ее продуктами являются ранее неизвестные бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны, образующиеся в результате окисления кислородом воздуха 5,6-дигидробензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов.

4. Обнаружена новая перегруппировка 7-арил[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридинов, протекающая при нагревании с хлоридом алюминия и приводящая к бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онам.

5. Изучены химические свойства бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов в реакциях галогенирования, алкилирования, окисления, восстановления. Получены ранее неизвестные функциональнозамещенные производные бензо[*c*][1,7]-нафтиридина.

6. Изучены фотофизические свойства 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов, бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов и их производных в органических растворителях. Найдены закономерности влияния структуры на их оптические свойства. В ряду синтезированных соединений обнаружены эффективные люминофоры.

7. Методом FRAP выявлены соединения, антиоксидантная активность которых выше, чем у аскорбиновой кислоты. Исследовано поведение полученных соединений в биохимических системах. Установлено, что 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-оны и 5,6-дигидробензо[с][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны, окисляются перекисью водорода в присутствии пероксидазы хрена. Показано, что 5,6-дигидробензо[с][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны проникают в клетки, а при облучении ультрафиолетом окрашивают, как внешнюю мембрану, так и мембраны органелл.

Перспективы дальнейшей разработки темы автор видит в изучении перегруппировки 7-арил[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридинов, а также в разработке методов синтеза новых 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов и бензо[с][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов и их производных, представляющих интерес как биологически активные соединения, лиганды, люминесцентные зонды и красители для визуализации процессов протекающих в клетке.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК

1. **Shatsauskas, A. L.** Synthesis of 3-aminopyridin-2(1*H*)-ones and 1*H*-pyrido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2(3*H*)-ones/ A. S. Fisyuk, I. V. Kulakov, D. S. Goncharov, O. S. Nikitina, Y. P. Bogza, A. L. Shatsauskas// Chem. Heterocycl. Compd. 2014. V. 50. P. 217-224. (0.92 п.л. / 0.15 п.л.) (WOS, Scopus)

2. **Шацаускас, А.Л.** Синтез и изучение свойств некоторых азометинов на основе 3-амино-4-фенилпиридин-2(1*H*)-онов/ Паламарчук И. В., Никитина О. С., Сайбулина Э. Р., Шацаускас А. Л., Кулаков И. В., Фисюк А. С.// Бутлеровские сообщения. – 2016. Т. 48. №12. С. 32-37. (0.69 п.л. / 0.12 п.л.)

3. **Shatsauskas, A.L.** Synthesis of 3-amino-6-methyl-4-phenylpyridin-2-(1*H*)-one and its derivatives/ A. L. Shatsauskas, A. A. Abramov, E. R. Saibulina, I. V. Palamarchuk, I. V. Kulakov, A. S. Fisyuk// Chem. Heterocycl. Compd. 2017.V. 53. P. 186-191. (0.69 п.л. / 0.12 п.л.) (WOS, Scopus)

4. **Shatsauskas, A.L.** A new approach to the synthesis of benzo[с][1,7]naphthyridin-4(3*H*)-ones/ I. V. Kulakov, A. L. Shatsauskas, M. V. Matsukevich, I. V. Palamarchuk, T. M. Seilkhanov, Y. V. Gatilovd, A. S. Fisyuk// Synthesis. 2017. V. 49. P. 3700-3709. (1.15 п.л. / 0.16 п.л.) (WOS, Scopus)

Тезисы докладов на конференциях

5. **Шацаускас, А.Л.** Синтез 3-меркаптопиридин-2(1*H*)-онов на основе N-(3-оксоалкинил)-амидов/ А. С. Фисюк, Ю. П. Богза, А.Л. Шацаускас, В. М. Мусияк// Третья междунар. конф. «Новые направления в химии гетероциклических соединений»: Тез. докл. - Пятигорск: СКФУ, 2013. – С. 304 (0.12 п.л./0.06 п.л.).

6. **Шацаускас, А.Л.** Новый подход к синтезу 6-арилзамещённых бензо[с][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов/ А. Л. Шацаускас, М. В. Мацукевич, И. В. Кулаков, Д. С. Гончаров, А. С. Фисюк// V Всерос. науч. Молодежная школа-конф. «Химия под знаком СИГМА: исследования, инновации, технологии»: Сб. тез. докл.- Омск: ИППУ СО РАН, 2016. – С. 325 – 326 (0.12 п.л./0.06 п.л.).

7. **Шацаускас, А.Л.** Синтез 6-арилзамещённых бензо[с][1,7]нафтиридинов/ А. Л. Шацаускас, М. В. Мацукевич, И. В. Кулаков, Д. С. Гончаров, А. С. Фисюк// Кластер конф. по орг. хим. «ОргХИМ-2016»: Тез. докл. – Санкт-Петербург (пос. Репино): ВВМ, 2016. С. 253 (0.12 п.л./0.06 п.л.).

8. **Шацаускас, А.Л.** Синтез 3-амино-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-она и его производных на основе 5-метил-7-фенил[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1*H*)-она/

А. Л. Шацаускас, Т. Ю. Железнова, А. А. Абрамов, Э. Р. Сайбулина, А. С. Фисюк// Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства: материалы 7-й международ. науч.-техн. конф. – Омск : ОмГТУ, 2017. – С. 61 (0.12 п.л./0.06 п.л.).

9. **Шацаускас, А.Л.** Синтез и свойства 3-амино-4-фенил-6-метилпиридин-2(1*H*)-она и его производных/ А. Л. Шацаускас, А. А. Абрамов, Э. Р. Сайбулина// ФМХ ОмГУ 2017: сб. ст. V регион. конф. магистрантов, аспирантов и молодых ученых по физике, математике и химии. – Омск: Ом. гос.ун-та, 2017. С. 191 – 194 (0.12 п.л./0.06 п.л.).

10. **Шацаускас, А.Л.** Новый подход к синтезу 4-фенил-3-аминопиридин-2(1*H*)-онв/ А. Абрамов, А. А. Шацаускас, А. С. Фисюк// Молодёжь третьего тысячелетия: сб. науч. ст. – Омск: изд-во Ом. гос. ун-та, 2017. С. 1624 – 1627 (0.12 п.л./0.06 п.л.).

11. **Шацаускас, А.Л.** Синтез N-1-алкилпроизводных 5-метил-7-фенил[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1*H*)-она/ А. Л. Шацаускас, Т. Ю. Железнова, А. А. Абрамов, Э. Р. Сайбулина, Е. Б. Ульяновкин, А. С. Фисюк// Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства: материалы 8-й международ. науч.-техн. конф. – Омск : Изд-во ОмГТУ, 2018. – С. 39-40 (0.12 п.л./0.06 п.л.).

12. **Шацаускас, А.Л.** Синтез 4-хлор-2-метил-6-фенилбензо[*c*][1,7]нафтиридина и его взаимодействия с нуклеофильными реагентами/ Э. Р. Сайбулина, А.Л. Шацаускас, Т. Ю. Железнова, Е. Б. Ульяновкин, А. С. Фисюк// Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства: материалы 8-й международ. науч.-техн. конф. – Омск : Изд-во ОмГТУ, 2018. – С. 41-42 (0.12 п.л./0.06 п.л.).

13. **Шацаускас, А.Л.** 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-оны. Синтез и свойства/ А. Л. Шацаускас, Э. Р. Сайбулина, А. А. Абрамов, Т. Ю. Железнова, Т. Р. Каюмова, П. В. Стищенко, А. С. Фисюк// Всерос. молодёжная школа-конф. «Актуальные проблемы органической химии», Сб. тез. Новосибирск-Шерегеш, 2018. – С. 92 (0.12 п.л./0.06 п.л.).

14. **Шацаускас, А.Л.** Окислительно-восстановительные свойства 2-метил-6-фенилбензо[*c*][1,7]нифтирдин-4(3*H*)-онов/ Э. Р. Сайбулина, А. Л. Шацаускас, Т. Ю. Железнова, А. С. Фисюк// Всерос. молодёжная школа-конф. «Актуальные проблемы органической химии», Сб. тез. Новосибирск-Шерегеш, 2018. – С. 165 (0.12 п.л./0.06 п.л.).

15. **Шацаускас А.Л.** 3-Амино-4-ариопиридин-2(1*H*)-оны и бензо[*c*][1,7]нафтиридины. Синтез и свойства/ А. С. Фисюк, А.Л. Шацаускас, И. В. Кулаков, Ю.В. Шаталин, В.С. Шубина // V всерос. конф. с международ. участием по орг. хим., Сб. тез. Владикавказ, 2018 – С. 80 (0.12 п.л./0.06 п.л.).