Исх № 12104-124/2171,2-19
от 24.04.2019

УТВЕРЖДАЮ
Директор ИОХ РАН
академик_ __М.П. Егоров

«24» апреля 2019 года

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию Шацаускаса Антона Леонидовича на тему: «3-Амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-оны и бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны. Синтез и свойства», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Важной задачей органической химии является создание новых подходов к синтезу практически значимых соединений. Хорошо известно, что аминопиридиновые и нафтиридиновые фрагменты входят в структуры фармакологически активных соединений, действующих на тканевый обмен, центральную нервную и сердечно-сосудистую системы. Поэтому разработка методов получения гетероциклических соединений, содержащих эти фрагменты, и изучение различных свойств новых представителей является актуальным. Целевые 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-оны и бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны мало изучены. В связи с этим перед Шацаускасом Антоном Леонидовичем была поставлена цель: разработка методов получения этих соединений, изучение их строения и свойств. Проведенный анализ диссертационной работы свидетельствует о том, что цель успешно достигнута.

Диссертация построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, насчитывающего 245 источников.

Во введении диссертант достаточно ясно обозначил область исследований и показал необходимость синтеза 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов, бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов и изучения их свойств.

В связи с тем, что эти целевые соединения представлены отдельными примерами, литературный обзор посвящен методам синтеза разнообразных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов, их химическим (наряду с 3-аминохинолин-2(1*H*)-онами), электрохимическим и биологическим свойствам, а также обсуждается материал по люминесцентным свойствам 3-аминохинолин-2(1*H*)-онов. В этой главе проведен полный анализ имеющихся литературных источников и показано, что возможности синтеза новых производных пиридин-2(1*H*)-онов и нафтиридин-4(3*H*)-онов могут быть расширены. *Хотелось бы порекомендовать автору опубликовать материалы обзора, дополнив своими результатами, в одном из химических журналов.*

В главе 2 (Обсуждение результатов) Шацаускас А. Л. поэтапно исследует подходы к синтезу 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов, разрабатывает методы

получения бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов, изучает химические и фотофизические свойства и исследует антиоксидантную активность полученных соединений. Эта глава состоит из 8 разделов. Разделы 2.1 и 2.2 посвящены синтезу целевых 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов внутримолекулярной циклизацией *N*-(3-оксоалкенил)ацетамидов и на основе 4-арил-3-цианопиридин-2(1*H*)-онов. При выполнении этих многостадийных синтезов были использованы интересные находки. *Впервые продемонстрирована* возможность использования *N*-(3-оксоалкенил)ацетамидов в синтезе 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов по упрощенной схеме, исходя из 1,3-дикетонов и хлорацетамида. *Для расширения возможностей реакции Гофмана*, которая ранее не применялась для синтеза 3-амино-4-арилзамещенных пиридин-2(1*H*)-онов, были использованы амиды, полученные из 4-арил-3-цианопиридин-2(1*H*)-онов. Последние синтезировали в условиях классических реакций. *Еще одной находкой* оказалась реакция амидов **18b-m** с 2 экв. гипохлорита натрия, генерированного из NaDCC. *Неожиданно* были выделены 7-арил[1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1*H*)-оны **20b-m** - продукты внутримолекулярной циклизации изоцианатов **19b-m**. В главе 2.3 для синтеза новых 3-алкиламино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов диссертанту удалось предложить *альтернативный подход* к синтезу этих соединений, включающий алкилирование [1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1*H*)-онов и последующее расщеплением оксазольного цикла. *Этот подход* выявил и некоторые *ценные* особенности. Например, при использовании оксазолопиридина **22** одновременно с расщеплением оксазольного цикла протекал гидролиз сложноэфирной группы. При нагревании оксазолопиридина **24** в спиртовом растворе щёлочи в качестве продукта был выделен этилкарбамат **32**. Взаимодействием этилбромида **21** с этиленгликолем был получен продукт *бис*-алкилирования **33**, который под действием водного раствора NaOH трансформировался в оксазин **34**. В разделе 2.4 изучено раскрытие оксазолопиридиного цикла под действием аминов, приводящее к мочевинам **36-39**, проведены реакции Пикте-Шпенглера и Бишлера-Напиральского для синтеза амидов **40-42** и оснований Шиффа **50-57**. Второй группе целевых соединений - бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онам посвящен раздел 2.5. Они получены реакциями 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов **5b,d** и **35** с широким кругом ароматических альдегидов и с использованием перегруппировки 7-фенилзамещенных оксазоло[5,4-*b*]пиридинов **72-74** в бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны **60b,70** и **76** под действием кислот Льюиса. *Эту перегруппировку выявил Шацаускас А.Л.*. В каждом эксперименте отрабатывались условия синтезов, что позволило разработать методы получения недоступных ранее бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов.

Для оценки реакционной способности и расширения возможного использования бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов диссертантом изучены их химические свойства (алкилирование, галогенирование, окисление и восстановление) – глава 2.6. Показано, что 6-фенилбензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-она **60b** *N-алкилируется* и в качестве единственных продуктов образуются 4-алкилбензонафтиридиноны **82** или **83**; *хлорируется* с образованием смеси продуктов N- и O-алкилирования **84,86** и **85,87**; *алкилируется по атому C(1)* с образованием 1-бромбензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-она **88**. Нагревание нафтиридина **60b** с $POCl_3$ в течение 1 ч или 2,5 ч приводит к смеси 4-хлорбензо[*c*][1,7]нафтиридина **89** и 1,4-дихлорбензо[*c*][1,7]нафтиридина **90** в соотношении 8:1. Увеличение продолжительности реакции сказалось только на увеличении выхода смеси с 65% до 78% продуктов **89** и **90**.

Установлено, что восстановление нафтиридина **60b** боргидридом натрия в присутствии трифторуксусной кислоты в ТГФ с последующей обработкой реакционной смеси соляной кислотой привело к соли 5,6-дигидробензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-она **59** с выходом 69 %. *Интересный результат получен при превращениях этих же реагентов в уксусной кислоте*, которая восстанавливалась до ацетальдегида и вступала в реакцию восстановительного аминирования с соединением **59**, образовывая 5-этил-5,6-дигидронафтиридин **101** (выход 78%). Окисление нафтиридин **60b** H_2O_2 протекало с образованием 2-метил-6-фенилбензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-он-5-оксида **102**.

Химические свойства изучены также на примере 4-хлорбензо[*c*][1,7]нафтиридина **89**, в котором хлор меняется на аминогруппу в результате превращения исходного **89** сначала в пиридиниевую соль **97** (при кипячении в Py), затем в пентадиеналь **98** (при действии H_2O) и бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4-амин **99** (при использование гидразин-гидрата). 4-Аминопроизводные бензо[*c*][1,7]нафтиридинов **91-94** получены при нагревании 4-нафтиридина **89** с избытком этаноламина, диэтаноламина, анилина или бензиламина. В его реакциях с NaSCN или с метиловым эфиром тиогликолевой кислоты образуются соответствующие соединения 4-изотиоцианобензонафтиридин **95** и [(бензонафтиридин-4-ил)тио]ацетат **96**. Кроме того, 4-хлорбензонафтиридин **89** восстанавливается до бензо[c][1,7]нафтиридина **100** с применением цинка в уксусной кислоте.

Строение и свойства полученных соединений надежно доказаны с использованием комплекса современных инструментальных методов исследования (спектроскопии ЯМР, хромато-масс-спектроскопии, ИК-, УФ-спектроскопиями) и постоянно используются диссертантом в комментариях по подтверждению строения образовавшихся новых соединений. Чистота соединений подтверждена также элементным анализом.

Особо хочется *подчеркнуть*, что при выполнении синтетической части работы диссертантом *использовались нетривиальные подходы* к реакциям, *выявлены* тонкости и новые аспекты синтезов, *найдены* условия, при которых целевые и промежуточные соединения получались с наилучшими выходами, поэтому разработанные методики могут быть использованы химиками, занимающимися аналогичными соединениями. Многие исследования *выполнены впервые*, что позволило синтезировать представительную группу новых гетероциклических соединений. Работа непременно вносит вклад в расширение границ химии пиридинонов и нафтиридинов.

Для подтверждения практической ценности и перспективности диссертационной работы в трех разделах 2.7-2.9 соискателем изучены фотофизические свойства, антиоксидантная активность целевых соединений и их поведение в биологических системах. Для этого соискателем 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. Им выявлено влияние строения 3-амиино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов, бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов и их производных на фотофизические свойства и установлено, что 3-амино-4-арилпиридин-

2(1*H*)-оны и бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны являются люминофорами, излучают в синей или сине-зеленой области спектра. Алкилзамещенные 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны люминесцентными свойствами не обладают. Высокий квантовый выход наблюдается для 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов, 5,6-дигидробензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов и их производных.

Исследование антиоксидантных свойств (АОА) соединений **5b-m**, **27-31**, **34**, **35** и **59** показало, что *3-аминопиридоны проявили активность сопоставимую с активностью аскорбиновой кислотой.* Лучшую АОА показали соединения с донорными заместителями **5e,f,m**, менее активны- оксазин **34** и кислота **31**. Высокая *перспективность* полученных Шацаускасом соединений продемонстрирована на свойстве дигидронафтиридином **59** проникать в клетки, а при облучении ультрафиолетом окрашивать, как внешнюю мембрану, так и мембраны органелл, что *представляется очень важным* для использования таких соединений в качестве люминесцентного красителя для визуализации клеток.

В целом же, сочетание результатов, полученных Шацаускасом А.Л., открывают ценнейшие возможности использования предложенных и разработанных методов синтеза новых 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов и бензо[*c*][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.

Диссертационная работа изложена четко и аргументированно. В работе отсутствуют серьезные недостатки, но есть замечания по оформлению работы.

Общие замечания по всей диссертации:

- цифры в заместителях R пишутся в верхнем индексе R^1, R^2, R^3, а не в нижнем R_1, R_2, R_3– это принципиально неправильно;

- *пробелов* между цифрами и буквами в номерах соединений *быть не должно*;

- много *опечаток* в химических терминах, но «догадаться» можно, что имелось ввиду.

Отдельные замечания:

- в *оглавлении и в главе 2* раздел 2.8 повторяется дважды;

- на стр. 16 (в третьей строке) и стр. 47 (в первой строке первого абзаца) ошибочно называется *взаимодействие кетонов 31, альдегидов 32 и этил цианацетата в присутствии ацетата аммония трехкомпонентной конденсацией, хотя это четырехкомпонентная конденсация;*

- в разделе 1.4 в схеме 1.22 на стр.22 *в соединении **69** не дорисован атом азота*;

- в этом же разделе на стр.24 на схеме 1.25 изображены соединения **87-91**, а под схемой подписано ошибочно **85-89**

- в разделе 1.6 в комментариях к схеме 1.37 в абзаце 2 на стр.29 нарушена *нумерация* соединений (они написаны **127**,…**128**,…**129**,…**130**…), хотя в схеме нумерация правильная (соответственно **130**,…**131**,…**132**,…**133**…);

- в разделе 1.7.3 в схеме 1.53 на стр.37 в *расшифровке соединений* **91**, **166-169** вместо *…R_2 +R_3 =…надо было написать …R^1 +R^2…;*

- в последней строке первого абзаца на стр. 54…обозначены Схемы 2.14, 2.15, на самом деле это соответствует схемам 2.12 и 2.13.

Отмеченные недостатки не изменяют общего благоприятного впечатления от рассматриваемой работы. Новизна и практическая значимость приведенных результатов не вызывают сомнений.

Все вышесказанное говорит о высокой квалификации диссертанта как химика-исследователя. Автореферат и публикации вполне отражают содержание диссертации.

Отзыв на диссертационную работу Шацаускаса А.Л. заслушан и утвержден на научном коллоквиуме лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН (протокол №3 от 19 апреля 2019 года).

В целом, диссертационная работа Шацаускаса Антона Леонидовича является законченным исследованием и по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости, а также по числу и качеству выпущенных диссертантом публикаций полностью соответствует требованиям ВАК РФ к кандидатским диссертациям (пунктам 9-14 действующей редакции «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842), а её автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Доктор химических наук по специальности
02.00.03 – органическая химия, профессор,
ведущий научный сотрудник, зам. заведующего
лабораторией азотсодержащих соединений
ИОХ РАН Кравченко Ангелина Николаевна

19.04.2019 г.

119991, Москва, Ленинский проспект, 47
Тел. 8-499-135-88-17; e-mail: kani@server.ioc.ac.ru
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН).

Подпись руки в.н.с., д.х.н., проф. А.Н. Кравченко удостоверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН
кандидат химических наук Коршевец Ирина Константиновна
23.04.2019г.