

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт
органической химии
им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук
(НИОХ СО РАН)

просп. Академика Лаврентьева, д. 9, г. Новосибирск,
630090, Российская Федерация
Тел.: (383) 330-88-50, факс: (383) 330-97-52
E-mail: benzol@nioch.nsc.ru http://www.nioch.nsc.ru
ОКПО 03533903, ОГРН 1025403651921
ИНН/КПП 5408100191/540801001

14.05.2026 № 15326-03-56/347
на _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

ВРИО Директора
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук
д.ф.-м.н., профессор

 Багрянская Е.Г.

«14» мая 2026 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

Паламарчук Ирины Валерьевны

**«Синтез, строение и биологическая активность новых функциональных
производных 3-аминопиридин-2(1H)-она»,**

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
(специальность 1.4.3. Органическая химия)

1. АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Важнейшей проблемой современной органической химии является разработка методов хемо- и стереоселективных превращений полифункциональных органических соединений, введение функциональных групп в органическую молекулу с беспрецедентным уровнем контроля над направлением химической реакции. При этом следует отметить возрастающую популярность направления по созданию биологически активных агентов на основе доступных гетероциклических соединений, к которым, безусловно, относятся 3-аминопиридин-2(1H)-оны. Синтетический интерес к этим соединениям обусловлен, прежде всего, их доступностью, полифункциональностью и возможностью создания способов и методов направленной модификации с целью варьирования степени и профиля фармакологической активности. Выполненная Паламарчук И.В. работа актуальна уже тем, что позволила раскрыть новые синтетические возможности легкодоступных 4-замещенных 3-аминопиридин-2(1H)-онов, метод синтеза которых был разработан под руководством доктора химических наук Кулакова И.В., и предложить эффективные подходы и методы синтеза гетероциклических соединений ряда пиридооксазинов, оксазолопиридинов, тиазолопиридинов, перспективных в решении важных проблем создания высокоэффективных биологически активных агентов.

Целью выполненной Паламарчук Ириной Валерьевной диссертационной работы являлся синтез серий S,N-содержащих (в том числе гетероциклических) производных 3-аминопиридин-2(1H)-она, установление структуры новых соединений и получение

данных для оценки потенциального диапазона фармакологической активности *in vitro* и *in vivo*. Для реализации поставленной цели диссертантом были сформулированы задачи исследования, которые были успешно решены.

2. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ, ИМЕЮЩИЕ НАУЧНУЮ И ПРАКТИЧЕСКУЮ ЗНАЧИМОСТЬ

Разработаны методы получения синтетически важных субстратов: амидных, хлорацетамидных, тиоксамидных и тиомочевинных производных 4-замещенных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов. Предложены методики синтеза целого ряда полигетероцикланов – 5,7-дигидротиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов, пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-онов, 2-(хлорметил)оксазоло[5,4-*b*]пиридинов и аминотиазоло[5,4-*b*]пиридинов. Практическая ценность проведённого исследования связана с разработкой удобных методов синтеза большого ряда производных 4-замещенных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов, которые представляют интерес в том числе в качестве оригинальных синтонов при создании новых биологически значимых молекул. Получены первые данные по взаимосвязи структура-активность большого ряда синтезированных производных – 3-аминопиридин-2(1*H*)-она.

3. СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ ЗАЯВЛЕННОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

Выполненная диссертационная работа Паламарчук И.В. соответствуют паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия в областях исследования: 1. Выделение и очистка новых соединений; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

4. ОБЩАЯ ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ, СТЕПЕНИ ЕЁ ЗАВЕРШЕННОСТИ И КАЧЕСТВА ОФОРМЛЕНИЯ

Диссертационная работа построена по классической схеме, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и двух приложений. Текст работы изложен на 257 страницах, при этом страницы 193-257 – составляют обширные приложения, включающие копии спектров ЯМР ¹H и ¹³C 25 новых соединений и акты биологических испытаний синтезированных соединений. Список литературы включает 264 библиографические ссылки, в том числе 34 ссылок на работы последних пяти лет.

Литературный обзор (глава 1, 30 стр.) включает четыре раздела. Первый раздел вводит в анализ методик синтеза и биологической активности производных пиридин-2(1*H*)-она. Во втором разделе обобщены методики превращений (направлений

функционализации) 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов. Третий раздел, озаглавленный “Синтез и свойства серосодержащих производных ароматических соединений”, затрагивает проблему синтеза замещенных изомерных тиадиазолов, 1,3-тиазолил-4-онов. В разделе 1.4 рассмотрены структурные типы нафтиридинов, очевидно, в связи с тем, что авторами были синтезированы некоторые типы конденсированных нафтиридин-(3*H*)-онов.

В заключение обзора диссертант отмечает необходимость развития новых методов модификации 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов.

Основное содержание диссертации изложено в главе «Обсуждение результатов», состоящей из 16 органично взаимосвязанных разделов. Первый раздел посвящен разработке практически значимых методик синтеза 3-арилметиламино-6-метил-4-фенил или 4-(тиофен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-онов - ключевых соединений для последующих модификаций. Синтез был осуществлен восстановлением азометинов – продуктов реакции 4-арил(4-тиофен-2-ил)-3-аминопиридин-2(1*H*)-онов с ароматическими альдегидами, боргидридом натрия. Интересно выделение устойчивого комплекса 3-(бензиламино)-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-она с катионом кальция октаэдрической координации. Интерес представляет предложенный диссертантом способ получения оригинальных тиено[3,2-*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов по реакции Пикте-Шпенглера 6-метил-4-(тиофен-2-ил)-3-аминопиридин-(1*H*)-она с ароматическими альдегидами в фосфорной кислоте. Предложены условия циклизации хлорацетамидных производных 3-аминопиридин-2-(1*H*)-онов в пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-оны и 2-(хлорметил)оксазоло[5,4-*b*]пиридины. Внимание заслуживает предложенный диссертантом рациональный способ получения карбоксизамещенных оксазоло[5,4-*b*]пиридинов в условиях ацилирования 4-замещенных 6-метил-2-аминопиридин-2(1*H*)-онов ангидридами дикарбоновых кислот. Полученные системы бис-оксазоло[5,4-*b*]пиридинов заслуживают внимание в качестве потенциальных люминофоров.

Соединения важных структурных типов получены диссертантом при изучении свойств тиоксамидных и тиомочевинных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов. Здесь диссертанту удалось синтезировать широкий ряд разнообразных пиридин-2-онов, содержащих тиоксамидные фрагменты, 1,3,4-тиадиазол-2-амидные фрагменты, а также 1,3,4-тиадиазолы с оксазоло[5,4-*b*]пиридиновыми заместителями. Заслуживают интерес выполненные превращения тиомочевинных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов. Выявлены и обоснованы возможности различных направлений протекания реакции внутримолекулярной циклизации тиомочевинных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она по двум направлениям с образованием 1,3-тиазолидиновых производных пиридин-2-онов и 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридинов. Диссертант уделил значительное внимание изучению этого превращения и

показал, что направление реакции зависит как от строения сходных тиомочевин и применяемого биелектрофила, так и от условий реакции.

В разделе 2.16 обсуждаются результаты изучения биологической активности и взаимосвязи структура-активность обширного ряда синтезированных соединений. Проведенные исследования биологических свойств групп соединений *in vitro* и *in vivo* позволили определить заместители и структурные фрагменты, введение которых приводит к повышению активности 3-аминопиридин-2(1*H*)-она и его производных. Дополнительно, были проведены исследования взаимодействий новых соединений с сайтами связывания с использованием молекулярного докинга (раздел 2.15).

Оценивая работу в целом, следует отметить, что в условиях имеющейся отечественной и международной конкуренции, автору работы удалось разработать целый ряд новых, в значительной степени оригинальных и перспективных веществ и процессов.

Обращает внимание грамотное и квалифицированное применение диссертантом современных инструментальных физических методов установления строения полученных соединений (^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, ХМС и масс-спектрометрии). Строение 12 новых соединений подтверждено данными РСА. Это обеспечивает достоверность полученных данных и сделанных на их основе выводов. Представленная И.В. Паламарчук работа является завершенным исследованием, сочетающим высокий теоретический и экспериментальный уровень.

Структура и объем диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Полученные в диссертации теоретические и научные результаты можно рекомендовать к использованию в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Уфимском федеральном исследовательском центре РАН (Уфа), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Институте технической химии УрО РАН (Пермь), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (Казань), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), Уральском федеральном университете им. первого Президента России Б.Н. Ельцина (Екатеринбург), Омском государственном университете им. Ф.М. Достоевского (Омск) и в других организациях науки и высшего образования.

5. АПРОБАЦИЯ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ПУБЛИКАЦИИ И АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ

Научная новизна, практическая значимость и достоверность результатов исследования подтверждены публикациями 12 научных статей в рецензируемых

Российских и международных журналах, рекомендованных ВАК РФ. По результатам исследований получены два патента (РФ и РК). Результаты исследования представлены в тезисах 14 докладов на профильных научных конференциях. Опубликованные статьи и материалы докладов раскрывают и передают содержание диссертационной работы.

Содержание автореферата в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы.

6. ЗАМЕЧАНИЯ ПО ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ И АВТОРЕФЕРАТУ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация и автореферат написаны хорошим и грамотным научным языком, аккуратно оформлены и содержат мало опечаток.

Поводов для принципиальной критики работа Паламарчук И.В. не вызывает. Вместе с тем, по содержанию диссертации и автореферата возникли некоторые вопросы и замечания для обсуждения на заседании диссертационного совета:

1. Анализ литературных данных позволил соискателю обосновать актуальность и необходимость проведения исследований, связанных с модификацией 3-аминопиридин-2(1H)-онов. Вместе с тем, раздел 1.4 (ошибочно озаглавленный 1.3 стр. 39 диссертации) следовало бы лучше использовать в обсуждении результатов (стр. 52-55 диссертации). При этом название рисунка 1.15 не удачно, он содержит структуры различных типов конденсированных нафтиридинов и нафтиридинов.
2. Глава обсуждение результатов, раздел 2.16.4, стр. 98. Оформление таблицы 2.10. Результаты изучения антидепрессивной активности. Не понятно, для каких соединений уровень значимости является достоверным. Как устанавливали достоверность различий?
3. Глава обсуждение результатов: стр. 99. Почему цитопротекторные свойства оценивали на клеточной линии рака молочной железы MCF-7?

Указанные вопросы и замечания не затрагивают сути исследования, не вступают в противоречия с основными положениями диссертации и не снижают общую высокую оценку представленного научного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Паламарчук И.В. полностью соответствует паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия и является актуальной и цельной научной работой, выполненной на высоком профессиональном уровне. Диссертация Паламарчук Ирины Валерьевны «Синтез, строение и биологическая активность новых функциональных производных 3-аминопиридин-2(1H)-она» представляет собой

завершенную научно-квалификационную работу, которая содержит решение актуальной научно-практической задачи разработки оригинальных методов синтеза азот-, кислород- и серосодержащих производных, в том числе гетероаннелированных производных 3-аминопиридин-2(1R)-она в направлении создания широкого ряда перспективных фармакологически важных соединений. Представленная работа по своей научной новизне, значимости и объему полученных данных, отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а её автор, Паламарчук Ирина Валерьевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв подготовлен профессором, доктором химических наук, главным научным сотрудником лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН Шульц Эльвирой Эдуардовной.

Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на научном семинаре отдела медицинской химии НИОХ СО РАН (протокол №5 от 13 мая 2026 г.), присутствовали 48 чел., в том числе, 20 кандидатов и 9 докторов наук). Данный отзыв заслушан и одобрен.

Шульц Эльвира Эдуардовна, доктор химических наук (специальность 02.00.03 - Органическая химия), профессор (специальность 02.00.03 - Органическая химия), главный научный сотрудник лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН, E-mail: schultz@nioch.nsc.ru, тел. +7 (383) 330-8533.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН).

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

E-mail: benzol@nioch.nsc.ru; тел.: +7 (383) 330-97-52. Сайт: www.nioch.nsc.ru

Я, Шульц Эльвира Эдуардовна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.161.01, и их дальнейшую обработку.

Подпись

14.05.2026 г.

Подпись д.х.н. проф. Э.Э. Шульц удостоверяю:

Ученый секретарь НИОХ СО РАН, к.х.н.



Бредихин Р.А.

« 14 » мая 2026 г.