

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу **Паламарчук Ирины Валерьевны**

“Синтез, строение и биологическая активность новых функциональных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она”, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия

Данная работа посвящена **актуальной** теме, связанной с получением биоактивных молекул на основе 2-пиридонов. Данный структурный фрагмент является важным фармакофором для создания новых фармацевтически значимых соединений. При этом сложной задачей остается развитие селективных и удобных методов гибридизации за счет введения дополнительного гетероциклического кольца. Поэтому, несмотря на набор известных путей к модификации 2-пиридонов, поиск новых стратегий к синтезу таких гетероциклических систем является важной и актуальной задачей. Особенно в этом аспекте представляют интерес реакции, связанные с трансформациями 3-амино-2-пиридонов. Сам по себе 2-пиридоновый фрагмент является достаточно низко реакционным. Наличие аминогруппы в 3-м положении значительно расширяет возможности для функционализации 2-пиридоновой системы за счет создания дополнительного реакционного центра. Но получение 3-амино-2-пиридонов является достаточно сложной задачей из-за невозможности применения классических подходов на основе кислород-содержащих гетероциклов (2-пиридонов), что серьезно стимулирует развитие данного направления с точки зрения органического синтеза.

Пиридоновое кольцо интересно еще тем, что может претерпевать таутомерные превращения. Данная структурная особенность позволяет ему выступать как электрофилом или нуклеофилом в разнообразных внутримолекулярных циклизациях. При этом актуальным остается поиск реакций, которые протекают селективно по боковым заместителям без затрагивания гетероциклического фрагмента. Эти превращения способствует направленному конструированию структур с данным фармакофорным фрагментом для дизайна новых биоактивных молекул.

Научная новизна проведенных исследований и полученных результатов убедительно обоснована диссертантом, также подтверждается присутствием статей в ведущих международных журналах по химии: *Molecules* (*impact factor* = 4.6), *Organic and biomolecular chemistry* (*impact factor* = 2.8), *Pharmaceuticals* (*impact factor* = 4.8), *Synlett* (*impact factor* = 1.4).

Найдено, что реакция восстановительного аминирования 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов протекает селективно по аминогруппе, в результате чего синтезирован ряд новых производных 3-(арилметиламино)-6-метил-4-фенил(тиофен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она.

Изучены условия реакций циклизации хлорацетамидов на основе производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов в пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-оны и оксазоло[5,4-*b*]пиридины. Отработаны селективные методы модификации фрагмента хлорацетамида

через нуклеофильное замещение под действием аминов и с образованием монотиоксамидов.

Установлено, что реакция 3-аминопиридонов с избытком ангидридов дикарбоновых кислот в среде уксусной кислоты одностадийно приводит к циклизации в оксазоло[5,4-*b*]пиридина.

Циклизации тиогидразидов оксаминовых кислот на основе 3-аминопиридонов с соответствующими ангидридами дикарбоновых кислот и галогенангидридами дает замещенные 1,3,4-тиадиазола.

Впервые показано, что тиомочевинные производные 3-аминопиридин-2(1*H*)-она способны подвергаться внутримолекулярной циклизации по двум направлениям, приводящим к производным 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридина и 2-аминотиазоло[5,4-*b*]пиридина. При этом показана возможность модификации пиридинового фрагмента с помощью нуклеофильного замещения в ароматическом кольце. Проведено комплексное исследование широкого спектра биологической активности полученных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов.

Значимость результатов, полученных в диссертационной работе, для науки и практики заключается в том, что синтезирован широкий ряд 2-пиридонов с использованием эффективных и селективных методов. Предложены стратегии для гибридизации пиридиновой системы за счет введения оксазольного, тиазольного, морфолинового и тиадиазольного фрагментов. Подробно изучено влияние условий на селективность циклизации пиридон-содержащих хлорацетамидов. Осуществлена направленная модификация природных аминов с помощью 2-пиридиновой и оксазоло[5,4-*b*]пиридиновой системы. Среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие высокой антирадикальной, нейропротекторной, цитопротекторной и противодиабетической активностью, и предложен возможный механизм действия с использованием молекулярного докинга.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 257 страницах (192 страницы без учета приложения), состоит из введения и трех глав: аналитический литературный обзор (глава 1), обсуждение результатов (глава 2), экспериментальная часть (глава 3), заключение и выводы, список сокращений и условных обозначений, приложение. Диссертация содержит 74 схемы, 15 таблиц, 54 рисунка. Библиографический список цитируемой литературы содержит 264 наименований. Во введении диссертации убедительно обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи диссертационной работы. Отражены степень разработанности научной тематики, соответствие паспорту заявленной специальности, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы; указаны положения, выносимые на защиту, методология и методы диссертационного исследования, а также за счёт чего обеспечивалась достоверность полученных данных. Представлены сведения о личном вкладе автора, об

апробации результатов работы, публикациях и о структуре диссертации, а также приведены благодарности.

Обзор литературы (Глава 1, 180 литературных ссылок) посвящен синтезу и свойствам 3-амино-2-пиридонов (раздел 1.1). В разделе 1.2 рассматривается фрагментарно синтез разных функциональных групп и гетероциклических систем: тиоамидных групп, 1,3,4-тиадиазолов, производных тиомочевин.

В главе 2 (Обсуждение результатов) уделяется внимание синтезу новых производных 3-амино-2-пиридонов, а также изучению их биологической активности. Для объяснения влияния структуры соединений на биологическую активность был проведен молекулярный докинг.

Вся работа построена на модификации трех 4-замещенных 6-метил-3-амино-2-пиридонов, которые были синтезированы по известной методике (раздел 2.1). При попытке расширения ряда была обнаружена необычная стереоселективная самоконденсация халкона с образованием замещенного циклогексана (раздел 2.2). Первая модификация 3-аминопиридонового фрагмента включает алкилирование с помощью альдегидов по реакциям Лейкарта-Валлаха и Эшвайлера-Кларка (раздел 2.3). Также показано другое направление функционализации с помощью альдегидов, приводящее к циклизации с участием заместителя в 4-м положении с образованием [1,7]нафтиридин(3*H*)-онов (раздел 2.5).

Проведение ацилирования 3-(алкил)амино-2-пиридонов с помощью хлорангидрида уксусной кислоты открывает доступ к хлорацетил-производным 2-пиридонов (раздел 2.6). Данные соединения демонстрируют диастереотопные протоны, что связано с заторможенным вращением относительно С-N связи.

Полученные хлорацетамиды были модифицированы с помощью природных аминов, при этом превращение протекает как нуклеофильное замещение галогена (раздел 2.7). В зависимости от используемых условий данные молекулы могут быть подвергнуты внутримолекулярной циклизации (раздел 2.8). В основной среде происходит образование пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-онов, а в кислой – хлорметил-замещенных оксазоло[5,4-*b*]пиридинов. Последние могут под действием аминов быть подвергнуты селективной модификации с образованием гибридных молекул. В реакцию синтеза оксазоло[5,4-*b*]пиридинов были вовлечены ангидриды карбоновых кислот, диэтилоксалат, а также хлорангидриды, что позволяет получать карбокси-замещенные гетероциклы и биссированные молекулы (раздел 2.10 и 2.11). Фрагмент хлорацетамида под действием серы и морфолина селективно превращается в монотиоксамиды, которые при ацилировании дают тиадиазолил-замещенные 3-амино-2-пиридоны (раздел 2.12). На их основе может быть осуществлен синтез (1,3,4-тиадиазол-2-ил)оксазоло[5,4-*b*]пиридинов (раздел 2.13).

Изучены процессы циклизации 2-пиридон-содержащих тиомочевин, полученных изотиоцианатным методом, под действием производных хлоруксусной кислоты (раздел 2.14). В случае этилового эфира наблюдалась внутримолекулярная циклизация с разрывом связи С-S и образованием 2-аминооксазоло[5,4-*b*]пиридинов. Хлорангидрид хлоруксусной

кислоты приводил к 1,3-тиазолидину как продукту селективного взаимодействия по тиаомидному фрагменту. Интересным вариантом внутримолекулярной циклизации в присутствии POCl_3 и P_2O_5 является образование 2-аминотиазоло[5,4-*b*]пиридинов за счет атаки атомом серы по пиридоновому кольцу.

Большой раздел диссертационной работы связан с исследованием биологической активности полученных продуктов (раздел 2.16), а также объяснением биологической активности с помощью молекулярного докинга (раздел 2.15). Важно отметить, что в связывании с ферментами ключевую роль играет пиридоновое кольцо. Среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие высокой антирадикальной, нейропротекторной, цитопротекторной и противодиабетической активностью.

Глава 3 (Экспериментальная часть) включает методики синтеза, выделения замещенных 3-амино-2-пиридонов и их продуктов модификации, спектральные данные (ЯМР ^1H и ^{13}C), данные элементного анализа и масс-спектрометрии высокого разрешения для полученных соединений. Также приведены данные рентгеноструктурного анализа.

Достоверность полученных результатов, **обоснованность** научных положений, выводов и заключения подтверждается использованием полноценного набора современных методов анализа органических соединений, таких как спектроскопия ядерного-магнитного резонанса (ЯМР ^1H , ^{13}C , 2D эксперименты), масс-спектрометрия высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ, а также элементный анализ. Результаты работы, представленной к защите, прошли достаточную апробацию на 14 международных и всероссийских конференциях.

Автореферат и опубликованные в научной печати работы Паламарчук Ирины Валерьевны (24 публикации, включая 12 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК и входящих в библиографические базы данных Scopus и Web of Science и 2 патента) полно и правильно отражают основные научные результаты, положения и выводы, приведенные в диссертации. Сформулированные научные положения и выводы, основанные на большом объеме экспериментальной работы, не вызывают сомнений и являются обоснованными.

Замечания и вопросы по диссертации:

- 1) Для соединения **20c** (для автореферата, **2.20c** для диссертации) появление диастереотопных протонов объясняется наличием водородной связи. Может ли причиной послужить заторможенное вращение и наличие оси хиральности? Почему в других случаях для *N*-бензильных производных не наблюдалась такая особенность?
- 2) Механизм образования циклогексана **3** (схема 2 автореферата, схема 2.4 диссертации) можно ли объяснить тройной реакцией Михаэля?

- 3) Может ли синтез соединения **10** (для автореферата, **2.9** для диссертации) протекать через внутримолекулярный перенос гидрид аниона? (схема 5 автореферата, схема 2.7 диссертации)
- 4) Возможны ли еще какие-нибудь методы функционализации 2-пиридинового кольца по положению С-5 или по метильной группе для расширения ряда производных?
- 5) Ключевым процессом для внутримолекулярной циклизации в оксазоло[5,4-*b*]пиридины является пиридон-пиридиновая таутомерия. Кроме того, в литературном обзоре пиридиновое кольцо приведено в разных формах. Фиксировалась ли в каких-либо экспериментах присутствие пиридиновой формы?
- 6) Какой механизм образования оксазоло[5,4-*b*]пиридинов и тиазоло[5,4-*b*]пиридинов в присутствии POCl_3 и P_2O_5 ? Пиридиновое кольцо выступает как электрофил или нуклеофил в данной реакции?
- 7) Как объяснить высокую антирадикальную активность соединения **2.6m** (диссертация), содержащего мета-нитрофенильный заместитель?
- 8) Изменились ли результаты докинга, если бы они были проведены с анионами в случае карбоновых кислот?

Все вопросы и замечания не влияют на общее хорошее впечатление от диссертационной работы и на высокую оценку проведенных исследований. Автором проведен большой объем исследований по синтезу продуктов пиридинового ряда и изучению их биологических свойств, экспериментальные результаты, полученные Паламарчук И. В. в данной диссертационной работе, грамотно интерпретированы, всесторонне обсуждены и даны объяснения обнаруженным биологическим свойствам.

Заключение

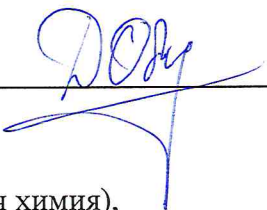
Диссертационная работа Паламарчук И. В. «Синтез, строение и биологическая активность новых функциональных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она» является тщательно спланированным и цельным исследованием, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержатся данные по синтезу функционализированных 3-амино-2-пиридонов и изучению их биологических свойств, работа вносит вклад в решение проблемы поиска эффективных методов получения биоактивных молекул на основе 2-пиридонов. Диссертация и автореферат грамотно написаны и аккуратно оформлены.

Таким образом, диссертационная работа Паламарчук Ирины Валерьевны «Синтез, строение и биологическая активность новых функциональных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она» вносит существенный вклад в развитие химии биоактивных 3-амино-2-пиридонов и является исследованием, которое по объему, научной новизне и практической значимости соответствует пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а соискатель, Паламарчук Ирина Валерьевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Официальный оппонент:

Обыденнов Дмитрий Львович



Кандидат химических наук (1.4.3 Органическая химия),

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», доцент кафедры органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики

Телефон: +7 912-669-67-50

Адрес электронной почты: dmitry.obydenov@urfu.ru

08.05.2026 г.

Контактная информация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (ФГАОУ ВО УрФУ)

620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19

Телефон: +7 (343) 389-97-25

Адрес электронной почты: rector@urfu.ru

Адрес официального сайта организации: www.urfu.ru

Подпись кандидата химических наук, доцента кафедры органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики Обыденнова Дмитрия Львовича заверяю:

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО УрФУ

к.т.н.

08.05.2026 г.



Морозова В.А.

ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
УЧЕНОГО СОВЕТА УРФУ
Кудряшова Н.Н.