

СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета 24.1.192.01

на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова

Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

г. Новосибирск

02 декабря 2022 г.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

ассистентом кафедры «Химия и химическая технология» Омского государственного технического университета Шуваловым Владиславом Юрьевичем на тему: «Азлактоны в синтезе 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов и их производных», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Научный руководитель: д.х.н., профессор Фисюк Александр Семёнович

Официальные оппоненты:

Краснов Виктор Павлович, доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией асимметрического синтеза ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН», г. Екатеринбург

Таратайко Андрей Игоревич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории азотистых соединений ФГБУН «Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук» (НИОХ СО РАН), г. Новосибирск

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь

На заседании присутствовали 18 членов диссертационного совета из 21, в том числе:

1. Волчо Константин Петрович	д.х.н., проф. РАН, Председатель	02.00.03
2. Тихонов Алексей Яковлевич	д.х.н., Зам. председателя	02.00.03
3. Лузина Ольга Анатольевна	д.х.н., Учёный секретарь	02.00.03
4. Багрянская Елена Григорьевна	д.ф.-м.н., Член совета	01.04.17
5. Бардин Вадим Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.08
6. Бородкин Геннадий Иванович	д.х.н., Член совета	02.00.03
7. Зибарев Андрей Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
8. Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., Член совета	02.00.03
9. Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
10. Макаров Александр Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
11. Малыхин Евгений Васильевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
12. Меженкова Татьяна Владимировна	д.х.н., Член совета	02.00.03
13. Платонов Вячеслав Евдокимович	д.х.н., Член совета	02.00.03
14. Салахутдинов Нариман Фаридович	д.х.н., Член совета	02.00.03
15. Фисюк Александр Семенович	д.х.н., Член совета	02.00.03
16. Харитонов Юрий Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
17. Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н., Член совета	02.00.03
18. Яровая Ольга Ивановна	д.х.н., Член совета	02.00.03

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Доброе утро, коллеги! Кворум есть, и мы можем приступить к работе. Сегодня у нас на повестке дня один вопрос: защита диссертации, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук, Шуваловым Владиславом Юрьевичем. Ольга Анатольевна, Вам слово.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

Доброе утро, я ознакомлю вас со списком документов, которые имеются в личном деле соискателя. Заявление в диссертационный совет подано 13 сентября 2022 года. В деле имеется также копия диплома об окончании аспирантуры Омского государственного университета по специальности «Химические науки», список научных трудов, отзыв научного руководителя, заключение организации, в которой выполнялась диссертация, отзыв ведущей организации – Пермский государственный национально-исследовательский университет, есть два отзыва оппонентов, оппоненты у нас присутствуют в зале, и четыре отзыва на автореферат. Также высылался проект заключения диссертационного совета. Все необходимые для защиты документы в деле имеются, я думаю, что можно начинать защиту. Пожалуйста, Владислав Юрьевич.

Шувалов Владислав Юрьевич:

Добрый день! Тема моего доклада «Азлактоны в синтезе 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов и их производных».

Пиридоновый фрагмент встречается во многих биологически активных соединениях природного и синтетического происхождения. Производные 3-аминопиридонов проявляют особый интерес, поскольку содержат в своей структуре фрагмент аминокислоты и часто используются в синтезе пептидомиметиков. 3-Амино-4-арилпиридоны, как недавно было показано, являются хорошими антиоксидантами и проявляют флуоресцентные свойства.

Однако, большинство известных методов синтеза 3-амино-4-арилпиридонов основаны на превращениях пиридонов, содержащих функциональную группу в положении С(3). Один из наиболее перспективных, но плохо изученных подходов к их синтезу основан на взаимодействии енаминов с азлактонами.

Цель работы заключалась в разработке синтеза производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она, основанного на реакциях азлактонов с 1,3-С,N-бинуклеофилами: енаминами, аминопиразолом, 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами и 1-алкил-3,4-дигидроферроценопиридинами.

Для достижения цели были поставлены следующие конкретные задачи:

1. Синтезировать серию амидов 3-амино-4-арил-3,4-дигидропиридинонов реакцией 1,3-С,N-бинуклеофилов с арилиденноксазолонами и разработать методы их превращения в производные 3-амино-4-арилпиридоны;

2. Изучить взаимодействие енаминов, 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов, 3,4-дигидроферроценопиридинов с бензофуранилиденфенилоксазолоном;
3. Разработать способ получения дигидробензоизохинолинафтиридиндионов на основе продуктов присоединения бензофуранилиденфенилоксазолона к 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинам;
4. Разработать способы получения производных 3-амино-6,7-дигидропиридоизохинолина и 3-амино-2-фенилдигидроферроценохинолизина на основе 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов, 3,4-дигидроферроценопиридинов и азлактонов;
5. Изучить влияние строения реагирующих соединений на выход и состав продуктов реакции;
6. Изучить возможность синтеза бензофтиридинов исходя из полученных 3-амино-4-арилпиридонов и оксазолопиридинов
7. Исследовать фотофизические свойства синтезированных соединений.

Исходные азлактоны были получены в результате конденсации ацилглицинов с ароматическими альдегидами, ортоэфирами, уксусным ангидридом, фталевым ангидридом и трифторуксусным ангидридом. Изохинолины **27-35** были получены по реакции Риттера или по реакции Бишлера-Напиральского по описанным методикам. Пиридоферроцены **36, 37** синтезированы и переданы «Лабораторией синтеза активных реагентов» Института технической химии.

Взаимодействие азлактонов **1-5** с енаминами ацетоуксусного эфира известно. Мы проводили данную реакцию по модифицированному методу при температуре 180 °С в течение полутора часов. В результате этого образуются соединения, изображенные на слайде. Попытки окисления этих соединений различными окислителями должны были привести к пиридонам **59a,b**, однако этого получено не было. В результате реакционная смесь либо слишком сильно окислялась, образовывалась сложная смесь при осмолении, или же просто реакция не шла.

Далее мы изучили взаимодействие дигидропиридоны **53a** с различными дегидратирующими реагентами, в результате чего образовался оксазолопиридин **65a**. Наилучшие выходы были получены при использовании оксихлорида фосфора при кипячении в течение 1.5 часов. При этом выход составил 40%. Оксазолопиридины **66-69** были получены в этих же условиях с выходами 23–47%.

Оксазолопиридины **65-69** подвергались нагреванию в водно-спиртовом растворе гидроксида натрия, в результате чего происходило раскрытие оксазольного цикла с образованием соответствующих амидов с хорошими выходами. В результате кипячения оксазолопиридина **65a** в концентрированной соляной кислоте образовывался аминопиридон **74a**.

Аналогичные превращения мы сделали для конденсированных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов. В результате конденсации аминопиразола **26** с азлактонами **1,2** и **4** при нагревании до 180°C были получены дигидропиридоны **75**, которые при нагревании с оксихлоридом фосфора на воздухе превращались в соответствующие оксазолопиридины **76**. Дальнейшее нагревание которых в смеси КОН/гидразингидрат/ДМСО приводило к образованию аминопиридонов **77a-c**.

Недавно в нашей лаборатории была обнаружена новая перегруппировка оксазолопиридинов в бензоафтиридины. Мы исследовали данную перегруппировку на наших соединениях. Так, соединение **65a** при действии на него хлоридом алюминия в хлорбензоле превращалось в соединение **78a** с выходом 64%. Аналогичные превращения наблюдались и для оксазолопиридинов **76a,c**, в результате кипячения с хлоридом алюминия. В результате этого образовывалась новая гетероциклическая система **79a,c**.

Далее мы изучили реакции азлактонов с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами. В результате нагревания этих соединений в ацетонитриле была получена смесь *цис*- и *транс*-пиридоизохинолинов **82-96**, которые легко окислялись при комнатной температуре DDQ с выходами 36-79%. Полученные дигидропроизводные пиридоны мы вводили в реакцию с оксихлоридом фосфора, в результате чего образовывалась новая гетероциклическая система дигидрооксазолопиримидоизохинолиния соли, которые мы выделяли в виде перхлоратов. Данные соли подвергаются гидролизу при нагревании в водно-спиртовом растворе гидроксида натрия до соответствующих амидов.

Взаимодействие азлактона **14** с енаминами ранее изучено не было. Мы изучили взаимодействие данного азлактона с 3,4-дигидроизохинолинами. В результате их взаимодействия при кипячении в ацетонитриле образуются бензойные кислоты **119-124**, дальнейшее кипячение которых в гидразингидрате в течение 5 часов приводит к внутримолекулярной циклизации в соответствующие бензоизохинолинафтиридиндионы **125-130** с хорошими выходами.

Соединение **127** при нагревании с оксихлоридом фосфора в течение 30 минут приводит к 5-хлорпроизводному **131**, который в дальнейшем при нагревании с избытком морфолина при 120°C образует производное **132**. Соединение **131** может случить хорошим строительным блоком для синтеза новых люминесцентных красителей, а также для синтеза гетероаналогов бербериновых алкалоидов, которые представлены на данном слайде.

А также мы изучили реакции азлактонов, содержащих у двойной связи этокси-группу, с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами. В результате их нагревания образуются пиридоизохинолины **134-146**. Стоит отметить, что введение акцепторных заместителей в ароматическое ядро азлактона **15-18** приводит к увеличению выхода соответствующих пиридоизохинолинов. Также мы изучили реакции азлактонов **20** и **21** с 1-алкил-3,4-

дигидроизохинолинами. В результате нагревания в ДМФА изохинолинов **27-35** с азлактоном **21** образуются производные пиридоизохинолинов **147-154** с выходами 16-33%. Выходы удалось увеличить в случае сплавления данных реагентов при 180°C в течение 3-4 часов. В случае взаимодействия азлактона **20** с изохинолином **27** в ДМФА выход составил немного меньше.

Взаимодействие азлактонов с енаминами может протекать по двум основным направлениям. Первое направление основано на реакции присоединения по Михаэлю – это первый вариант направления реакции, а второй вариант основан на ацилировании аминогруппы енамина. С целью уточнения механизма данного превращения, нами были изучены, получены и охарактеризованы интермедиаты этой реакции.

Взаимодействие азлактона **15** с 3,4-дигидроизохинолином **27** в результате кипячения в ацетонитриле приводит к образованию ярко-бордовых продуктов **133**, которые представляют собой смесь *E,Z*- и *E,E*-изомеров в соотношении 1.4:1. Дальнейшее нагревание которых в ДМФА в течение 1 часа приводит к их внутримолекулярной циклизации в соответствующий пиридоизохинолин с выходом 89%.

Также мы изучили реакции дигидроферроценопиридинов с арилиденазлактонами. При кипячении азлактона **1** с ферроценопиридинами **36, 37** в ацетонитриле образуется новая гетероциклическая система ферроценохинолизинов **158, 159** в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров. Данные соединения легко окисляются при действии на них DDQ в растворе хлороформа при комнатной температуре. Также взаимодействием азлактона **14** с ферроценопиридинами **36, 37** были получены бензамиды **162** и **163**.

Взаимодействие ферроценопиридинов **36, 37** с азлактоном **15** при нагревании в ацетонитриле приводит также к образованию сопряженных систем **164** и **165** в виде смесей *E,Z*- и *E,E*-изомеров. Данные соединения также могут быть превращены в ферроценохинолизины **166, 167** в результате их нагревания в ДМФА. Соединения **166** и **167** могут быть получены в одну стадию, если проводить реакцию взаимодействия азлактона **15** и ферроценопиридинов при кипячении в ДМФА в течение 2 часов.

Гидролиз бензамидов **97, 134** и **147** проводили при нагревании в разбавленной серной кислоте. В результате этого образуются аминопроизводные **155, 156** и **157**.

Нами изучены фотофизические свойства полученных соединений. Для этого были зарегистрированы спектры поглощения и флуоресценции полученных соединений в растворе этанола, а также были рассчитаны квантовые выходы, Стоксов сдвиг и молярный коэффициент экстинкции. В результате данного исследования нами выявлены эффективные люминофоры, которые флуоресцируют в видимой области и также установлено влияние строения соединений на эти фотофизические свойства.

Для ряда полученных 3-аминопиридонов была изучена антиоксидантная активность, оценку которой проводили относительно аскорбиновой кислоты. Было выявлено, что аминопиридоны **77** и **155**, **156** и **157** показали сопоставимую с аскорбиновой кислотой антиоксидантную активность.

Заключение.

1. Разработан способ получения 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов, основанный на превращении амидов 3-амино-4-арил-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-она в дигидрооксазолопиридины, окисляющихся в реакционной среде до оксазолопиридинов и последующим их гидролизе.

2. Разработан синтез пиридоизохинолинонов взаимодействием 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов с 2-арил-4-(1-этоксигидроксиметилиден)-1,3-оксазол-5(4*H*)-онами. Предложен механизм этой реакции, выделены и охарактеризованы её интермедиаты, найдены ограничения, установлено влияние строения исходных соединений и условий на выход и состав продуктов.

3. Впервые установлено, что 1-алкил-3,4-дигидроферроценопиридины вступают во взаимодействие с 4-бензилиден-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-оном и с 2-фенил-4-(1-этоксиметил)оксазол-5(4*H*)-онами с образованием ранее неизвестных производных 3-амино-6,7-дигидроферроценохинолизина. Выделены и охарактеризованы промежуточные продукты.

4. Изучено взаимодействие 4-(3-оксоизобензофуран-1(3*H*)-илиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-она и 2-фенил-4-(2,2,2-трифторацетил)оксазол-5(4*H*)-она с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами и 1-алкил-3,4-дигидроферроценопиридинами и показано, что продуктами этих реакций являются ранее неизвестные 2-(3-бензамидо-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)бензойные кислоты, 2-(3-бензамидо-6,6-диметил-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-ферроцено[*a*]хинолизин-2-ил)бензойные кислоты, а также 3-бензамидо-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолины.

5. Установлено, что 2-(3-бензамидо-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)бензойные кислоты при нагревании с гидразингидратом подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием ранее неизвестных 9,10-дигидро-6*H*-бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*]-[1,7]нафтиридин-5,7-дионон.

6. Показано, что эфиры 7-арилксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновых кислот, а также 4-арил-1*H*-оксазоло[5,4-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридины при нагревании в присутствии хлорида алюминия способны перегруппировываться в соответствующие производные бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-она. 7. Изучены фотофизические свойства синтезированных соединений и установлены закономерности влияния на них строения. Из числа синтезированных соединений найдены эффективные люминофоры.

Спасибо за внимание!

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Вопросы, пожалуйста. Да, Елена Григорьевна.

Член диссертационного совета – д.ф.-м.н., профессор Багрянская Елена Григорьевна.

Безусловно, очень интересный доклад, интересные реакции, ну вот я бы хотела спросить про применение и зачем это всё делалось? Вот Вы показали фотофизические свойства, флуорофоры, а Вы сравнивали с уже существующими, есть ли у них какие-то уникальные свойства, чем они обладают, можно ли их как-то применять. Это первый вопрос. Второй вопрос, а вот ферроцен Вы включали это вот зачем? Тоже же, наверное, какие-то были мысли. То же самое по антиоксидантным свойствам. Всегда интересно, если появились, или Вы синтезировали целый ряд новых соединений, которые были неизвестны, сравнить их с существующими по функциональным свойствам. Ну и сказать, они хороши или плохи, или просто вот это очень интересно, что новые соединения получены.

Шувалов Владислав Юрьевич:

Спасибо за вопрос. Данные соединения, которые мы получали и изучали их фотофизические свойства... Вообще в принципе, 4-арилзамещенные аминопиридоны, их в литературе очень мало, и мы разработали новые подходы к их синтезу, то есть увеличили возможности синтетические. А что сказать по фотофизическим свойствам, то при сравнении с существующими соединениями, то квантовые выходы, к сожалению, немножечко меньше. Допустим, в литературе известны квантовые выходы до 70%. В нашем случае получены максимальные для аминопиридонов, вот такого строения **77**, максимально 31% квантовые выходы. По поводу их применения. Данные соединения можно использовать в качестве каких-либо зондов для визуализации биохимических процессов, наверное, а также из-за того, что они обладают антиоксидантной активностью можно их использовать как антиоксиданты.

Член диссертационного совета – д.ф.-м.н., профессор Багрянская Елена Григорьевна.

А они водорастворимые или нет?

Шувалов Владислав Юрьевич:

В воде они плохо растворимы, но некоторые растворимы, но это можно модифицировать, то есть это первоначальные данные, которые мы получили. В дальнейшем можно будет модифицировать структуры для того, чтобы получить водорастворимые и уже где-то использовать их.

Член диссертационного совета – д.ф.-м.н., профессор Багрянская Елена Григорьевна.

А зачем ферроценовый фрагмент?

Шувалов Владислав Юрьевич:

А ферроцен... сейчас давайте открою. Вообще ферроценовый фрагмент является хорошим фармакофором, то есть потенциально данные соединения, которые мы получали, с

аминогруппой, они могут оказаться потенциально биологически активными, но на данный момент мы не исследовали данные свойства соединений, то есть мы их получили, но пока что ничего сказать по ним не можем.

Член диссертационного совета – д.ф.-м.н., профессор Багрянская Елена Григорьевна:

А по антиоксидантным, я ещё спросила, там есть что-то такое интересное?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Антиоксидантная активность выявлена относительно аскорбиновой кислоты и соединения проявляют на уровне аскорбиновой кислоты антиоксидантную активность.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Каким образом определяли антиоксидантную активность? Ведь есть разные подходы.

Шувалов Владислав Юрьевич:

Антиоксидантную активность определяли методом FRAP.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Поподробнее.

Шувалов Владислав Юрьевич:

Так, сейчас открою слайд. То есть определяли мы с помощью модифицированного метода FRAP, который основан на спектрофотометрическом определении комплекса железа (II) с бипиридином. То есть под действием антиоксиданта железо восстанавливалось с железа (III) до железа (II) и в результате этого растворы окрашивались в розовый цвет и мы фиксировали спектрофотометрически при длине волны 520 нм аналитический сигнал. Строили градуировочный график в начале по аскорбиновой кислоте, т.е. сначала проводили исследования на аскорбиновой кислоте, строили градуировочный график, а затем мы проверяли антиоксидантную активность наших соединений по градуировочному графику.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

В какой концентрации были вещества взяты?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Концентрация 10^{-5}

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

10 микромоль да? или микрограмм? Микрограмм, наверное.

Член диссертационного совета – д.ф.-м.н., профессор Багрянская Елена Григорьевна:

А токсичность?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Токсичность мы не определяли, да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

У вас в автореферате есть токсичность.

Шувалов Владислав Юрьевич:

Там мы определяли относительно... не для amino...

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Вот там где вы смотрите противовирусную активность...

Шувалов Владислав Юрьевич:

Так, сейчас я открою

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Это другие соединения? Потому что в докладе их у вас нет, а в автореферате они есть.

Шувалов Владислав Юрьевич:

Токсичность есть, но здесь аминопиридоны, только дигидро.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А, то есть здесь другие соединения?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Еще вопросы, пожалуйста?

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Платонов Вячеслав Евдокимович:

У меня пара небольших вопросов. Скажите, пожалуйста, вот у Вас практически везде и всюду формально производные 2-гидроксипиридина находятся в пиридоновой форме и только в одном случае в автореферате на схеме 18, в Вашем докладе я этого не увидел, там существует и показано равновесие между пиридоновой и пиридольной формой. Вот почему в этом случае существует две формы, а в остальных только одна пиридоновая? И нельзя ли на основании схемы 18 сформулировать какие-то принципы, чтобы получать соединения, содержащие пиридольную форму, а не пиридоновую?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Спасибо за вопрос. Речь идет о соединениях **125-130**. Действительно при регистрации спектров ЯМР в растворе дейтеро-ДМСО данные соединения находились в виде пиридоновой формы. Однако при регистрации спектров в дейтерированной трифторуксусной кислоте они находились в пиридольной форме. То есть таутомерия возможно только в растворах.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Платонов Вячеслав Евдокимович:

То есть за счет трифторуксусной кислоты?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Да, да. Только в ней наблюдалось данная таутомерия.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Платонов Вячеслав Евдокимович:

И еще маленький вопрос. Вы знаете, вот у Вас есть раздел в автореферате «2.5. Исследование антиоксидантной активности полученных соединений». И вот там такая фраза

есть: «Учитывая то, что эти соединения обладают люминесцентными свойствами, это делает их перспективными в качестве зондов для определения активных форм кислорода...». Вот это мне любопытно. Это для каких таких активных форм кислорода могут использоваться эти соединения в качестве зондов? Ну вот, например, воздух у нас состоит из кислорода в триплетном состоянии. Что мы дышим, и что в организме с ним происходит - это большой вопрос. Вот какие формы Вы собираетесь и можно таким образом определить?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Формы имеется в виду внутри организма, внутри клеток.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Платонов Вячеслав Евдокимович:

Внутри клеток?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Да.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Платонов Вячеслав Евдокимович:

И какие там формы?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Точно сказать, к сожалению, я не смогу, какие там формы. Там какие-то радикалы, по-видимому, образуются.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Платонов Вячеслав Евдокимович:

Нет, радикалы, да. Но Вы говорите об определении активных форм кислорода. Радикалы - это понятно. Это какая-нибудь форма кислорода оторвет атом водорода от молекулы белка и, пожалуйста, Вам. Вот. А вот кислород надо как-то там определять и подавлять в этом случае. Вот есть хороший витамин Е, который внутри клетки подавляет радикалы, а что же Ваши? Вот такое заключение.

Шувалов Владислав Юрьевич:

К сожалению, точно сказать я не смогу на этот вопрос.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Платонов Вячеслав Евдокимович:

Спасибо.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Малыхин Евгений Васильевич:

У меня два вопроса. Вопрос номер первый. Правильно ли я понял, на слайдах 5, по-моему, 7 и 13... Не надо щелкать, я вопрос так задам. Что Вы не использовали растворители, а получали соединения сплавлением?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Да, совершенно верно.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Малыхин Евгений Васильевич:

Вот. Хорошо. В этом смысле есть небольшой намёк. Вот когда сплавление у Вас стоят времена типа полтора часа и так далее. А может быть Вам следовало воспользоваться механо-

химической активацией? Где в момент соприкосновения развиваются примерно те же температуры, но когда вещество проводит меньше гораздо вот при этой температуре... Понятно, да?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Да, да.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Малыхин Евгений Васильевич:

И второй вопрос. Ну, может быть, не вопрос. Значит, у Вас в задачах стоит, номер пятый: «Изучить влияние строения реагирующих соединений на выход и состав продуктов реакции», а разве первые четыре не включают эту пятую задачу или этим Вы хотели подчеркнуть сложное строение получаемых соединений, и что установление их строения это есть отдельная задача?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Ну, совершенно верно.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Малыхин Евгений Васильевич:

Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А первый вопрос?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Ну, первый, вроде как, там замечание... или вопрос?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Ну, то есть вы рассматривали варианты использования механохимии?

Шувалов Владислав Юрьевич:

На самом деле не рассматривали.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Так, да.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Зибарев Андрей Викторович:

Вот эта новая перегруппировка оксазолопиридинов в бензонафтиридины. Как она протекает? Через какие переходные состояния, интермедиаты? Она довольно затейливая, на первый взгляд.

Шувалов Владислав Юрьевич:

Механизм данной реакции был опубликован недавно. Реакция начинается под действием хлорида алюминия, происходит координация около кислорода оксазольного цикла и происходит дальнейшее раскрытие его с образованием такого вот иона (показывает на слайде), а дальше происходит внутримолекулярное замыкание кольца в бензонафтиридин.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Зибарев Андрей Викторович:

А эти представления на чем основаны?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Производились квантово-химические расчеты.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Зибарев Андрей Викторович:

А, то есть вы знаете энергию активации, переходного состояния?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Да.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Зибарев Андрей Викторович:

А каким методом?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Вот, к сожалению, лично я этим не занимался, сказать точно не могу.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Зибарев Андрей Викторович:

Ну, хорошо, спасибо большое.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Скажите, а как Вы вещества очищали?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Очищали по-разному: или колоночной хроматографией, или же перекристаллизацией.

Чаще всего перекристаллизацией.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А РСА использовали, раз перекристаллизация получали кристаллы?

Шувалов Владислав Юрьевич:

РСА, да, использовали.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Так, еще вопросы, пожалуйста? Да.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Тихонов Алексей Яковлевич:

У меня тоже два небольших вопроса. Первый вопрос. Вот Вы получали дигидропиридины, и у Вас в первом случае с енаминами реакция окисления не шла, а потом у Вас были примеры, когда окисление шло нормально с DDQ. Вы как-то это объяснили, что вот там не идет, а вот в этих случаях шла реакция дегидрирования, окисления?

Шувалов Владислав Юрьевич:

В данном случае не происходило, видимо, из-за геометрии исходных дигидропроизводных. Хотя в некоторых случаях происходило наоборот очень сильное окисление реакционной смеси в зависимости от используемых окислителей.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Тихонов Алексей Яковлевич:

Понятно.

И второй вопрос. Это слайд восьмой. Вот здесь у Вас реакция раскрытия оксазольного цикла нагреванием в щелочи. В этом случае Вы не наблюдали гидролиза амидной группы с образованием аминопиридонов. У Вас там же гидролиз в кислой среде и щелочной?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Нет, здесь мы даже специально брали трехкратный избыток гидроксида натрия, но в этом случае даже сложноэфирная группа не гидролизовалась, и амид дальше тоже не гидролизовался.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Тихонов Алексей Яковлевич:

Ага. Спасибо большое.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Можно к шестому слайду.

Шувалов Владислав Юрьевич:

Ага.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А вот эти вот соединения, которые дигидро, они Вас не интересовали, т.е. почему было обязательно окислить их?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Потому что это новый подход к синтезу вот таких вот аминопиридонов.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А может быть вот те будут лучше работать? Как антиоксиданты, наверное, хуже, но биологическая активность может быть выше. То есть Вы не рассматривали использования их, выделения в виде индивидуальных изомеров?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Нет, не рассматривали.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Ладно.

Шувалов Владислав Юрьевич:

Пока что...

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Понятно. И слайд 18, пожалуйста. Вот здесь Вы сказали, что для того, чтобы понять, и для уточнения механизма, синтезировали интермедиаты. И про следующий слайд что-то Вы сказали, и дальше нет никакого вывода. К чему механизм уточнился в конечном итоге?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Спасибо за вопрос. Механизм уточнился в том, что реакция азлактона с енаминами протекает через присоединение по Михаэлю.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Может. Вы же не определяли второй вариант?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Второй вариант... ну здесь по интермедиатам второго варианта не было.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Это же не значит, что его нет, может быть интермедиаты очень быстро реагируют.

Шувалов Владислав Юрьевич:

Всё равно бы мы регистрировали другой интермедиат, а здесь выход 76%.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А оставшиеся 24?

Шувалов Владислав Юрьевич:

Ну что-то там... возможно, да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Еще вопросы, пожалуйста. Если вопросов больше нет, спасибо. Теперь у нас выступление научного руководителя. Александр Семёнович!

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Фисюк Александр Семёнович:

Владислав Юрьевич у нас в бакалавриате и магистратуре учился, правда, руководителем магистерской диссертации был не я, а Галина Павловна Сагитуллина. Его магистерская диссертация была толщиной приблизительно такая же, как кандидатская. В общем, он с бакалавриата занимался научной работой, как пришел на кафедру, участвовал в нескольких грантах РНФ и РФФИ и список его научных трудов на самом деле раза в два с половиной больше чем те работы, которые представлены в автореферате. Поначалу в аспирантуре у нас как-то не заладилась работа, но благодаря настойчивости Владислава Юрьевича у нас все сложилось в результате. Он в настоящий момент преподает и в Омском университете, и Техническом университете. Поскольку кандидатская работа является квалификационной работой, я думаю, что он подтвердил свою квалификацию как кандидат наук и, я думаю, что ученый совет не ошибется, если проголосует «за».

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Теперь слово предоставляется Ольге Анатольевне для оглашения документов, поступивших в адрес совета.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

Сначала я ознакомлю вас с заключением организации, в которой выполнялась диссертация. Федеральное Государственное Автономное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Омский Государственный Технический Университет». Диссертация выполнена в научно-исследовательской лаборатории «Новые органические материалы». В период подготовки диссертации соискатель работал в Омском Государственном университете в должностях: учебный мастер, инженер-исследователь, инженер-исследователь, видимо,

другое еще место работы, младший научный сотрудник, старший преподаватель, а также в Омском Государственном Техническом Университете в должностях: младший научный сотрудник, инженер, ассистент по настоящее время. И обучался в очной аспирантуре Омского Государственного Технического Университета по направлению «Химические науки. Органическая химия». В 2015 году соискатель окончил бакалавриат по направлению «Химия», а в 2017 году магистратуру тоже по направлению «Химия» Омского Государственного Университета имени Достоевского. Диплом об окончании аспирантуры по направлению «Химические науки» выдан в 2021 году Омским Государственным Техническим Университетом. Справка о сдаче кандидатских экзаменов, справка об обучении выданы в 2022 году также Омским Государственным Техническим Университетом. В заключении организации упоминается, что научным руководителем является доктор химических наук, профессор Фисюк Александр Семёнович. Далее приведена выписка из протокола №6 с заседания кафедры «Химия и химическая технология» от 27 апреля 2022 года. В этой выписке указано, что диссертация обладает актуальностью, поскольку синтез производных 3-аминопиридин-2-онов нужен из-за того, что эти соединения обладают широким спектром практически полезных свойств. Широта практического применения этих соединений предполагает разработку новых эффективных методов синтеза этих соединений, что является актуальной задачей для химии гетероциклических соединений. Личный вклад соискателя состоял в сборе, систематизации и анализе литературных данных по теме диссертации, постановке целей и практических задач, планировании и проведении синтетических работ. Автор принимал участие в обработке и обсуждении полученных результатов, подготовке публикаций, представлении результатов на научных конференциях. Степень обоснованности обеспечена применением современных методов исследования, а также хорошей воспроизводимостью экспериментальных данных. Отмечается, что в работе присутствует научная новизна и теоретическая значимость, и они отражены дальше в тексте выписки. Практически содержат выводы работы. Практическая значимость работы заключается в том, что разработаны простые подходы к синтезу амидов 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов, найдены вещества, обладающие антиоксидантной активностью сопоставимой с активностью аскорбиновой кислоты, а также проявляющие противовирусную активность. В числе синтезированных соединений выявлены новые эффективные люминофоры. Материалы диссертации представлены в работах, опубликованных соискателем: 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, а также 10 тезисов докладов. Ценность научных работ соискателя подтверждается успешным выполнением работ по двум грантам: Российского Фонда Фундаментальных Исследований и Российского Научного Фонда. Далее следует соответствие паспорту специальности. Согласно паспорту представлено, что работа соответствует пунктам: пункт 1 – Выделение и очистка новых

соединений; пункт 2 – Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; пункт 3 – Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул и пункт 7 – Выявление закономерностей типа «структура–свойство». Диссертационная работа соответствует требованиям, установленным пунктом 14 Положения о присуждении ученых степеней. Текст диссертации представляет собой самостоятельную научно-квалификационную работу, не содержит заимствованного материала без ссылки на автора и источник заимствования. Диссертационное исследование не содержит результатов научных работ, выполненных в соавторстве, без ссылок на соавторов. Диссертация рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности «Органическая химия». В голосовании приняли участие – 19 человек, «за» – 19 человек. Подписано председателем заседания доктором химических наук, профессором, заведующим кафедрой «Химия и химическая технология» Мышлявцевым Александром Владимировичем. Подтверждено проректором по научной и инновационной деятельности Омского Государственного Технического Университета Фефеловым Василием Федоровичем. Следующий документ, с которым я вас ознакомлю - это отзыв ведущей организации. Ведущая организация: «Пермский государственный национальный исследовательский университет». В этом отзыве также отмечается, что производные пиридин-2-она занимают важное место среди практически значимых соединений, и в связи с этим, диссертация, посвященная их синтезу, а также изучению фотофизических свойств этих продуктов, является актуальной. В отзыве ведущей организации отражена достаточно полно структура диссертации. Отмечается, что диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, ну, и всех остальных общепринятых частей. Введение содержит обоснование актуальности темы, научной новизны, теоретической и практической значимости исследования, цели и задач работы. Отмечается, из чего состоит литературный обзор. Обсуждение результатов подробно приводится, анализ обсуждения результатов. Далее в отзыве ведущей организации отмечается, что несомненным достоинством работы является то, что автор приводит результаты и экспериментов, не увенчавшихся успехом, детально обсуждает стереоизомерию исходных соединений и образующихся продуктов. Подробно описана научная новизна работы. Отмечается, что в работе присутствуют разделы, посвященные практическим свойствам, возможному применению этих соединений. В экспериментальной части приведены методики синтеза. Все синтезированные вещества охарактеризованы необходимым набором спектральных данных. Наличие подробных сведений о способах синтеза и полнота характеристик свидетельствует о надежности и достоверности полученных результатов. В рецензируемой научно-квалификационной работе содержится решение научной задачи (разработка эффективных методов направленного синтеза гетероциклических соединений с заданными структурой и свойствами на основе

производных пиридина), имеющей значение для развития органической химии. Кроме того, в работе изложены предварительные новые научно обоснованные разработки: данные о биологической активности и фотофизических свойствах, имеющие существенное значение для развития страны. И далее замечания по диссертации. Первое замечание: в задачах работы используется термин «1,3-енамины». Далее по тексту диссертации ни разу не встречается этот термин, вместо этого используются только термины «енамины». Что такое «1,3-енамины»? К чему относятся цифры в этом термине? Второе: почему не проводились эксперименты COSY ^1H - ^1H ? Такие эксперименты COSY обычно проводятся в паре с NOESY, чтобы распознать в спектре NOESY сигналы протонов, расположенных через две-три связи друг от друга. Третье: на рисунке 8 изображен спектр NOESY соединения **133**. Часть сигналов обозначена синим цветом, а часть красным. К чему относится цветовая дифференциация сигналов? Четвертое: почему элементный анализ выполнен не для всех соединений, описанных в диссертации? Пятое: на схеме 11 стоило привести схему с пояснением механизма третьей стадии. Шестое: в общей методике синтеза ферроценохинолизинов **166**, **167** сказано, что реакционную смесь сначала охлаждают до комнатной температуры, а потом выливают в холодную воду. Что будет, если не ждать пока реакционная смесь охладится до комнатной температуры и ее еще горячей вылить в холодную воду (возможно со льдом)? Такой подход позволил бы сэкономить время. Седьмое: в синтезе 3-амино-диметил-диметокси-дигидропиридоизохинолинонов использовался контроль ТСХ. Не мешало ли наличие в реакционной смеси серной кислоты проведению этого анализа? Не проводилась ли предварительная нейтрализация реакционной смеси перед нанесением пробы на пластинку для ТСХ? Восьмое: для многих превращений использовался контроль методом ТСХ, но для продуктов не приведены значения R_f . Автору стоило привести данные по R_f хотя бы для тех продуктов, образование которых контролировали методом ТСХ. Девятое: можно ли проводить синтез соединения **131** в атмосфере воздуха? Как изменится его выход? Высказанные замечания не снижают ценности проведенного исследования. Рукопись и автореферат диссертации оформлены в соответствии с требованием ВАК. Материал изложен ясным и грамотным языком, аккуратно оформлен и проиллюстрирован достаточным количеством рисунков, схем и таблиц. Научные положения, выводы и рекомендации, сделанные диссертантом, в целом обоснованные и правильные. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Опубликованные работы достаточно полно отражают суть исследования. Диссертационная работа выполнена на высоком экспериментальном и научном уровне, соответствует паспорту специальности «Органическая химия» и отвечает критериям, которым должны отвечать кандидатские диссертации. Учитывая актуальность, научную новизну, теоретическую и практическую значимость представленной работы, достоверность полученных результатов и обоснованность основных выводов, диссертация представляет законченную научно-квалификационную работу

и соответствует требованиям пункта 9 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор – Шувалов Владислав Юрьевич заслуживает присуждения ему ученой степени по специальности «Органическая химия». Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании кафедры «Органической химии» Пермского государственного национального исследовательского университета 26 октября 2022 года, протокол №10. Подписан заведующим кафедрой «Органической химии» этого университета, доктором химических наук по специальности «Органическая химия», профессором, Масливцом Андреем Николаевичем. Отзыв утвержден проректором по научной работе этого университета Сергеем Васильевичем Пьянковым, доктором географических наук, профессором.

И еще у нас четыре отзыва. Я их сейчас сразу же зачитаю. Здесь мало замечаний, так чтобы соискатель ответил сразу на всё. Так, первый отзыв у нас подписан доктором химических наук, профессором Постниковым Павлом Сергеевичем, профессором Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий «Национального исследовательского Томского политехнического университета». Отзыв положительный. После ознакомления с материалами, представленными в автореферате, хотелось бы уточнить некоторые особенности представленных химических взаимодействий. 1. С чем автор связывает ускорение реакции конденсации ароматических альдегидов с гиппуровыми кислотами при использовании пропионового ангидрида вместо уксусного на схеме 2? Также, в конечном итоге в тексте автореферата представлены лишь два выхода исходных азлактонов из 21. 2. Использовались ли ещё какие-либо физико-химические методы анализа помимо двумерной ЯМР спектроскопии для идентификации соединения **133**? Следующий отзыв у нас подписан ведущим научным сотрудником, заместителем заведующего лабораторией азотсодержащих соединений «Института органической химии имени Зелинского, Кравченко Ангелиной Николаевной, доктором химических наук, профессором. Отзыв положительный без замечаний. Отзыв, подписанный доктором химических наук, профессором, заведующим кафедрой «Органической и фармацевтической химии» Чувашского Государственного Университета Насакиным Олегом Евгеньевичем. Отзыв положительный без замечаний. И отзыв на автореферат диссертации, подписанный директором института химической переработки биомассы дерева и техносферной безопасности Санкт-Петербургского государственного лесотехнического университета, профессором, доктором химических наук по специальности «Органическая химия» Васильевым Александром Викторовичем. По автореферату диссертации имеется следующее замечание-вопрос. В работе осуществлен синтез уникальных ферроценил-замещенных производных пиридин-2-онов. Не предусматривал ли автор диссертации возможность дальнейшей модификации ферроценового

фрагмента в этих веществах, например, с помощью реакций электрофильного ароматического замещения? Отзыв положительный. Владислав Юрьевич, пожалуйста, ответьте.

Шувалов Владислав Юрьевич:

Начну с ответа на отзыв на автореферат. По поводу «предусматривалась ли возможность дальнейшей модификации ферроценового фрагмента в этих соединениях с помощью реакций электрофильного ароматического замещения»: на данном этапе работы данные реакции не рассматривались. По поводу «использования пропионового ангидрида вместо уксусного в синтезе азлактонов, как это влияло на скорость реакции»: в случае с пропионовым ангидридом реакция протекала при более высокой температуре. Видимо, с этим связано то, что реакция протекает быстрее. С замечанием по поводу того, что в тексте автореферата представлены лишь два выхода азлактонов согласен. Стоило добавить и для остальных азлактонов выходы. По поводу «использовались ли еще какие-либо физико-химические метода анализа помимо двумерной ЯМР спектроскопии для идентификации соединения **133**»: использовались нами следующие методы: ЯМР ^1H при разной температуре, ЯМР ^{13}C в режиме J -модуляции, ИК-спектроскопия, УФ-спектроскопия, элементный анализ и, кроме того, структура подтверждается строением продуктов, которые были получены на её основе. По поводу «локантов «1,3-»»: к сожалению, они были добавлены ошибочно в текст автореферата и диссертации. То есть вообще должно быть просто енамины. Почему не проводились эксперименты COSY? Вообще двумерную спектроскопию мы использовали для определения конфигурации соединения, вот допустим, **133**. Эксперимент COSY был в этом случае мало информативен, поскольку уже при анализе КССВ в этих соединениях в обычных спектрах ЯМР ^1H было понятно, какие протоны взаимодействуют друг с другом, и была не понятна конфигурация полиеновой цепочки при вот этих двух атомах (показывает на слайде), поэтому мы использовали корреляцию ^1H - ^{13}C HMBC. По поводу элементного анализа, что он отсутствует для некоторых соединений. На самом деле для всех полученных соединений имеются данные элементного анализа, и они согласуются с предложенной структурой, но, к сожалению, в процессе написания экспериментальной части некоторые данные для некоторых соединений были упущены, за что я очень сильно извиняюсь. По поводу спектра NOESY и цветовой дифференциации сигналов. Так как спектроскопия NOESY является фазочувствительным экспериментом, то сигналы могут быть положительными и отрицательными. Кросс-пики, которые возникают в результате эффекта Оверхаузера, дают отрицательный пик, на спектре они синего цвета, а диагональные кросс-пики и кросс-пики, возникающие из-за химического обмена, они имеют положительную фазу и соответственно красный цвет. По поводу механизма третьей стадии на схеме 11. Данная схема заключается в раскрытии оксазольного цикла под действием гидроксида калия с образованием вот такого

амида (показывает на слайде), и дальнейший гидролиз полученного амида до соответствующего аминопиридона. Механизм приведен на слайде. По поводу обработки реакционной смеси. Что будет, если не ждать пока реакционная смесь охладится до комнатной температуры и ее еще горячей вылить в холодную воду (возможно со льдом)? Наверное, такой вариант обработки тоже может быть реализован. По поводу ТСХ. Не мешало ли наличие в реакционной смеси серной кислоты проведению этого анализа? Не проводилась ли предварительная нейтрализация реакционной смеси перед нанесением пробы на пластинку для ТСХ? Конечно же, наличие в реакционной смеси серной кислоты очень сильно мешало проведению ТСХ, поэтому перед проведением тонкослойной хроматографии реакционную смесь нейтрализовали щелочью. По поводу того, что для некоторых соединений, в принципе, не указано значение R_f . С этим замечанием я согласен. Возможно, стоило бы добавить данные значения. Можно ли проводить синтез соединения **131** в атмосфере воздуха, и как изменится его выход? Синтез проводить можно, но мы опасались гидролиза оксихлорида фосфора, поэтому проводили в инертной атмосфере. А как изменится выход, к сожалению, сказать не могу, но возможно он немножко снизится. Всё.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Так, принимаем ответы? Хорошо. Тогда переходим к отзывам официальных оппонентов. И первый оппонент доктор химических наук, профессор, Краснов Виктор Павлович, заведующий лабораторией асимметрического синтеза «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского», г. Екатеринбург. Виктор Павлович...

Официальный оппонент – д.х.н., проф. Краснов Виктор Павлович:

Уважаемый Константин Петрович, уважаемые члены диссертационного совета! Диссертационная работа Шувалова Владислава Юрьевича посвящена разработке методов большой группы очень интересных гетероциклических соединений. В этой аудитории нет смысла говорить о том, насколько важны и интересны гетероциклические соединения в целом. Как основа для биологически активных соединений в поиске новых лекарств и для создания новых материалов. Поэтому несомненно, что эта работа является вполне актуальной. Что касается структуры диссертации, то она имеет традиционную структуру. Здесь уже это отмечалось и в отзыве ведущей организации. Во введении автором обоснована актуальность проблемы, сформулирована цель, задачи работы, положения, выносимые на защиту. Литературный обзор представляет собой довольно интересную часть работы. Важно отметить, что это более половины источников от всего. В диссертации список литературных источников насчитывает 310 ссылок. Так вот, больше половины, используемых в обзоре литературных источников, опубликованы за последние 10 лет. И вообще, на мой взгляд, обзор очень интересный и после определенной доработки он может иметь самостоятельный интерес. Во второй главе содержится описание результатов собственных исследований диссертанта и, я не

буду останавливаться на них подробно, потому что они изложены хорошо в автореферате и в докладе они прозвучали вполне достойно. Остановлюсь только на двух моментах, которые мне особенно понравились. Это на изученной новой перегруппировке оксазолопиридинов, в том числе аннелированных, и получение в результате изучения этих процессов ранее неизвестных производных бензонафтиридинов. Это интересно и соответствует той задаче, которая поставлена в диссертации, т. е. в разработке методов синтеза новых разнообразных гетероциклических соединений. А второй момент, на котором мне бы хотелось остановиться, это на получении. И здесь уже к такого рода соединениям интерес проявился в вопросах. Это соединения на основе ферроцена. Если можно, значит, 20 слайд. И, если можно, указку. Дело в том, что это действительно соединения очень интересные. Они были синтезированы в Институте технической химии в лаборатории профессора Шкляева Юлией Сергеевной Рожковой, и они вполне себе даже интересны. И такого рода производные железа, ферроцена в частности, представляют интерес в качестве катализаторов асимметрического синтеза. И вот вы здесь можете видеть (показывает на слайде 20): вот эти соединения обладают планарной хиральностью. И понятно, что модификация вот этого верхнего (показывает на слайде 20), можно сказать, кольца или обода, не знаю как правильно, и создания на их основе вот таких вот достаточно сложных производных оно, с моей точки зрения, весьма интересно. Дело в том, что вот такого рода соединения (показывает на слайде 20) нам удалось поделить на стереоизомеры и, кстати, ссылка на эту работу есть в диссертации, что, безусловно, приятно. В *Tetrahedron Letters* в 2019 году это было опубликовано. Усложнение вот этой структуры может привести к тому, что можно, действительно, получать какие-либо катализаторы на основе этих соединений, это с одной стороны, а, с другой стороны, эти соединения, производные ферроцена, с ними работать достаточно непросто, потому что они подвергаются окислению. Есть у них некоторые отрицательные моменты и поэтому то, что диссертант получил такого рода соединения, говорит о его определенном вполне экспериментальном мастерстве. Третий момент, на котором мне хотелось бы остановиться, это то, что в результате работы были выявлены соединения, обладающие антиоксидантной активностью, и активностью в отношении вируса гриппа с достаточно высоким индексом селективности, но, правда, на это тоже уже обращали внимание, к сожалению, эти соединения не очень хорошо растворимы, но это вопрос второй, т. е. создание лекарственной формы. Вообще автором синтезировано более 100 новых соединений, выделены и охарактеризованы *цис*- и *транс*-изомеры и т. д. по теме диссертации, как уже говорилось, опубликовано достаточное количество статей и автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы и соответствует научной специальности, по которой представлена. Достоверность результатов не вызывает сомнений, она подтверждена большим количеством различных физико-химических методов. Необходимо также отметить высокую научную новизну и

теоретическую значимость работы. Еще раз повторяюсь, что диссертантом разработаны простые подходы к синтезу амидов аминопиридин-2-онов, свойства которых были изучены. В процессе ознакомления с работой возникли замечания и вопросы. В тексте диссертации встречаются опечатки. Например, на странице 100 приводится метод синтеза соединения **75b**, а приведена формула соединения **75c**. Ссылки на отечественные журналы хотелось бы видеть на русском языке. Для некоторых из полученных соединений, как уже говорилось, и диссертант отвечал, не приведены данные элементного анализа. Кроме того, можно было бы в экспериментальной части более подробно привести кристаллографические данные: размер кристалла, число собранных отражений и т.д. В экспериментальной части работы указано, что *цис*- и *транс*-изомеры были выделены методом колоночной хроматографии. Следовало бы привести сведения о порядке выхода изомеров и, если возможно, то времени удерживания методом ТСХ или ВЭЖХ. Дело в том, что если кто-то, допустим, четыре изомера поделил и, если кому-то захочется третий из них получить по какой-то причине, то он должен будет получить все четыре и потом уже из них выбрать. Ну и вопросы. На примере соединений **59a** и **74a** показано, что кислотный гидролиз замещенных оксазолопиридинов приводит к разрыву амидной связи, а щелочной – только к раскрытию оксазольного цикла. Однако для синтеза соединений **77a-c**, содержащих свободную аминогруппу, использовали гидразингидрат в присутствии КОН. С чем связан такой выбор реагентов? Второй вопрос. Известно, что 4-арил-3-аминопиридины обладают квантовым выходом люминесценции до 90%, а в ряду полученных диссертантом производных квантовый выход не превышает 31%. И хотелось бы задать вопрос: с чем это связано? Известно, что 4-арилденарилоксазолонаты могут существовать в виде *Z*- и *E*-изомеров. Какие изомеры были использованы в реакциях с енаминами и 3,4-дигидроизохинолинами и как различается изомерный состав продуктов в зависимости от используемого изомера азлактона? Значит, и четвертый вопрос: зачастую ^1H и ^{13}C ЯМР спектры «*цис*»- и «*транс*»-изомеров записаны в разных растворителях. С чем это связано? Поскольку при использовании одинаковых растворителей сравнение спектров изомеров, наверное, было бы нагляднее. Указанные замечания и вопросы не ставят под сомнение научные результаты и выводы, не снижают их значимости и общего положительного впечатления от работы. Ну, и в заключение, в диссертационной работе Шувалова решены важные задачи в области органической химии, а именно в области синтеза и исследования соединений выше сказанных. Представленная работа по своему научному уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности результатов и обоснованности научных положений соответствует требованиям пункта 9, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», а её автор, Шувалов Владислав Юрьевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3. «Органическая химия». Спасибо за внимание.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо, Виктор Павлович. Владислав Юрьевич, ответьте, пожалуйста.

Шувалов Владислав Юрьевич:

С замечаниями по поводу опечаток, по поводу того, что ссылки на отечественные журналы следует приводить на русском языке, а также что стоило бы привести более подробные данные кристаллографических исследований я полностью согласен. В случае гидролиза оксазолопиридинов **76a-c** использовалась смесь КОН-ДМСО, в результате этого происходило раскрытие оксазольного цикла и дальнейший гидразиолиз амидной группы с образованием аминопиридонов **77a-c**. Данный выбор сделан из-за того, что гидролиз водно-спиртовым раствором NaOH протекал значительно дольше и с меньшим выходом приблизительно 40%, чем с теми реагентами, с которыми мы проводили синтез. В ряду полученных производных квантовый выход не превышает 31%. С чем это связано? На примере двух аминопиридонов **155** и **156**, у которых квантовый выход 0.02 и 0.21 соответственно, хотелось бы объяснить это. По-видимому, снижение квантового выхода происходит из-за роста безызлучательных потерь энергии, которые связаны с внутримолекулярными вращениями и колебаниями объемных заместителей: бензольного кольца и C(CH₃)₂-групп. Видимо, это как раз и связано с понижением квантового выхода. Какие изомеры были использованы в реакциях с енаминами и 3,4-дигидроизохинолинами и как различается изомерный состав продуктов в зависимости от используемого изомера азлактона? На примере реакции изохинолина **29** с азлактоном **1** реакция проводилась как с *Z*-изомером, так и со смесью *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 1:1. В результате в обоих случаях, в одинаковых условиях реакция протекала с образованием смеси *цис*- и *транс*-изомеров соединения **84** в соотношении 1:1.7. По-видимому, соотношение полученных изомеров контролируется на стадии образования интермедиатов, образующихся в результате присоединения енамина к азлактону, т. е. контролируется на стадии образования интермедиатов. По поводу того, что спектры ЯМР *цис*- и *транс*-изомеров записаны в разных растворителях. Иногда часть спектров для *транс*-изомеров была записана в дейтеро-ДМСО из-за того, что они не растворялись в дейтерохлороформе.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Виктор Павлович, удовлетворены?

Официальный оппонент – д.х.н., профессор Краснов Виктор Павлович:

Да, полностью.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Замечательно. Так, переходим к отзыву второго официального оппонента это кандидат химических наук, Таратайко Андрей Игоревич, старший научный сотрудник лаборатории азотистых соединений нашего института.

Официальный оппонент – к.х.н., Таратайко Андрей Игоревич:

Спасибо, Константин Петрович. В первую очередь я хотел бы поблагодарить диссертационный совет, Александра Семёновича и Владислава Юрьевича за выбор меня в качестве оппонента. Это мой первый опыт оппонирования и, надо сказать, что опыт довольно интересный и положительный. С данной работой было интересно знакомиться не только потому, что это развивает общий химический кругозор, но и позволяет подчеркнуть какие-то новые, свежие идеи для своей собственной работы, поскольку работа нашей лаборатории, лаборатории азотистых соединений, она так или иначе периодически бывает связана с химией производных пиридина. Что касается диссертации Владислава Юрьевича, то она написана грамотным химическим языком и хорошо структурирована, что облегчает её восприятие. При прочтении данной работы первое, что подкупает - это её основательность. Начать хотя бы с литературного обзора. Понимая, что нельзя объять необъятное, диссертант сознательно ограничивает круг рассматриваемых реакций азлактонов до тех, которые приводят к аминопроизводным пиридинона, пиримидинона и пиранона. При, казалось бы, не очень большом страничном объеме самого литературного обзора, тем не менее, он насчитывает порядка 190 ссылок на различные статьи и монографии и, как мне кажется, все, что можно было найти в литературе по данным превращениям, соискатель рассмотрел в своем обзоре. И, как уже было сказано предыдущим оппонентом, литературный обзор сам по себе заслуживает публикации в качестве отдельной работы в специализированных журналах. Что касается общей части работы, я подробно на ней останавливаться не буду, поскольку здесь уже было много сказано и самим соискателем и в различных отзывах, хочу лишь отметить в очередной раз методичность и основательность, с которой соискатель подошел к планированию эксперимента. То есть видно, что каждый последующий шаг логически связан и вытекает из предыдущих экспериментов, что дает очень цельную и фундаментальную работу. И варьирование заместителей в очень широком диапазоне как в азлактонах, так и в различных енаминах, позволяет диссертанту досконально изучить закономерности протекающих между этими соединениями реакций и не оставить каких-то белых пятен или почв для кривотолков. В экспериментальной части соискателем описаны методики синтеза более чем 140 соединений, что, как мне кажется, для кандидатской диссертации является довольно выдающейся цифрой. При этом понимая, что в синтетической химии за каждым удачным экспериментом стоит порой ряд, а то и множество, неудачных, в очередной раз поражаешься и восторгаешься массиву проделанной соискателем работы. В целом: материал диссертации опубликован в

трех статьях рецензируемых журналов и апробирован на десяти различных конференциях. С данной работой я первично знакомился летом, при представлении её на институтском семинаре. Замечания, которые я высказал тогда Владиславу Юрьевичу, были довольно оперативно устранены. Сейчас у меня остались, скажем так, формальные замечания, которые я, с вашего позволения, зачитаю. 1. С чем по мнению автора, связано меньшее время реакции и большие выходы продукта при окислении *цис*-изомера соединения **84**, по сравнению с *транс*-изомером этого же вещества? 2. В обсуждении результатов структура соединения **99** была подтверждена данными РСА кристалла, представляющего собой молекулярный комплекс этого вещества с тетрахлоргидрохиноном, в то же время в экспериментальной части приведены данные на индивидуальное соединение. Хотелось бы узнать, во-первых, каким образом проводилась очистка продуктов реакции от тетрахлоргидрохинона и, в конечном счете, в виде чего было получено соединение **99** (это молекулярный комплекс или индивидуальное вещество)? Далее замечание три: на схемах 11, 18 и 19 обсуждения результатов и в тексте работы не указан окислитель, который необходим для протекания данной реакции. 4. Хотелось бы узнать, в каком растворителе соискателем изучалась антиоксидантная активность полученных веществ и что является продуктами реакции при окислении этих же веществ. Пятый вопрос он уже неоднократно звучал и на него соискатель ответил. Он связан с данными элементного анализа на некоторые из веществ. В целом, высказанные вопросы и замечания ни в коем случае не умаляют высокого уровня проделанной работы и не влияют на её общую положительную оценку. Диссертационная работа Владислава Юрьевича Шувалова по актуальности выбранной темы, научной новизне, объему выполненных исследований, достоверности, научной и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Шувалов Владислав Юрьевич заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности «Органическая химия». Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо, Андрей Игоревич. Владислав Юрьевич, ответьте, пожалуйста.

Шувалов Владислав Юрьевич:

Спасибо за вопросы и замечания. С чем связано меньшее время реакции, протекающей при окислении *цис*- и *транс*-изомера соединения **84**... по-видимому, это связано с тем, что соединение **84** в виде *цис*-изомера обладает лучшей геометрией для окисления DDQ. Что касается молекулярного комплекса. Охарактеризован и молекулярный комплекс, и чистый продукт пиридоизохинолин **99**. При окислении хлоранилом образуется стабильный молекулярный комплекс, а при использовании DDQ образуется пиридоизохинолин **99**. Оба продукта были очищены с помощью колоночной хроматографии и охарактеризованы

совокупностью физико-химических методов анализа. Замечание то, что на схемах 11, 18 и 19 обсуждения результатов и в тексте работы не указан окислитель, необходимый для протекания реакции. С замечанием полностью согласен, стоило бы добавить в уравнения реакций кислород воздуха как окислитель. Исследование антиоксидантной активности проводилось по методу FRAP и в качестве растворителя в данном методе используется водно-спиртовой раствор соляной кислоты. А продукты, которые образуются в результате окисления пиридонов, изображены на слайде, а также продукты окисления аскорбиновой кислоты и продукт восстановления комплекса железа (III) с бипиридином под действием антиоксиданта также изображены на слайде. Всё.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Андрей Игоревич, ответы на вопросы принимаете?

Официальный оппонент – к.х.н., Таратайко Андрей Игоревич:

Да, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Переходим к следующему пункту нашей повестки, а именно к общей дискуссии. Кто-нибудь хочет выступить или всё и так понятно? Да, конечно.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Малыхин Евгений Васильевич:

Я хотел бы выразить своё не то, что восхищение, а так, скажем, снять шляпу перед количеством экспериментальной работы, которую проделал диссертант. Уже сказано было, что 140 соединений новых, причем соединений не тривиальных, я бы сказал так. Нечто подобное, если мне память не изменяет, видел у Резникова в свое время в кандидатской диссертации. Это первое, а второе, мне кажется, что научный руководитель слегка поскромничал, когда сказал, что список трудов всего в два раза превышает, то, что представлено здесь. На самом деле я насчитал, по-моему, там 13 статей в соавторстве в сумме. И вот, значит, диссертант в качестве квинтэссенции выложил вот всего три на обозрение и, тем не менее, сумма материала просто, действительно, колоссальная. Я считаю (про квалификацию я вообще молчу) - безусловно «да». Я считаю, что это значительный вклад вообще в науку. Я буду голосовать «за».

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Еще кто-нибудь хочет выступить? В общем, всё достаточно понятно. Слушали замечательную классическую синтетическую работу. Очевидно, что квалификация, на мой взгляд, соответствует искомой степени и сейчас диссертанту предоставляется заключительное слово.

Шувалов Владислав Юрьевич:

Мне хотелось бы выразить огромную благодарность членам диссертационного совета за возможность выступить сегодня со своим докладом, председателю диссертационного

совета огромное спасибо, также официальным оппонентам за то, что они досконально просмотрели мою работу, дали свои замечания, задали некоторые вопросы уточняющие. И особую благодарность хочу выразить Александру Семёновичу за то, что он на всех этапах выполнения и написания и уже даже перед защитой очень сильно мне помогал, поддерживал. Спасибо вам, Александр Семёнович. У меня всё. Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Переходим к голосованию и комиссия сегодня у нас... в неё вошли: Шульц Эльвира Эдуардовна, Колтунов Константин Юрьевич и Карпов Виктор Михайлович. Кто за такой состав комиссии? Прошу голосовать. Против? Воздержались? Ну, прошу комиссию приступить к работе.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Внимание, оглашаем результаты.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Колтунов Константин Юрьевич:

У нас присутствовало на заседании 18 членов совета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации – 16 человек, роздано бюллетеней – 18, осталось не розданных – 3, оказалось в урне – 18. Результаты голосования: «за» – 18, «против» – нет, «недействительных» – нет.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Кто за то, чтобы утвердить результаты голосования? Против? Воздержались? Поздравляем! У кого есть вопросы, замечания по заключению? Есть какие-то предложения? Если нет, тогда на сегодня закончено. В этом году мы отработали. Всем большое спасибо!

Председатель диссертационного совета
д.х.н., профессор РАН

Учёный секретарь диссертационного совета
д.х.н.



Волчо К.П.

Лузина О.А.