

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и
инновационной деятельности
Федерального государственного
автономного образовательного
учреждения
высшего образования
«Омский государственный технический
университет»
Фефелов Василий Федорович
"30" мая 2022 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Омский государственный технический
университет»

Диссертация «Азлактоны в синтезе 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов и их производных» выполнена в НИЛ «Новые органические материалы» ФГАОУ ВО «Омского государственного технического университета».

В период подготовки диссертации соискатель Шувалов Владислав Юрьевич работал в ФГБОУ ВО «Омский государственный университет им. Ф. М. Достоевского» в должностях: учебный мастер (09.2015–08.2017, основное место работы), инженер-исследователь (11.2017–12.2017, основное место работы), инженер-исследователь (04.2018–12.2018, основное место работы), младший научный сотрудник (04.2019–12.2019, 08.2020 – по настоящее время, совместительство); старший преподаватель (09.2019–06.2020, совместительство; 02.2022 – по настоящее время, совместительство) и в ФГАОУ ВО «Омский

государственный технический университет» в должностях: младший научный сотрудник (06.2019–10.2021, основное место работы), инженер (12.2021–01.2022, совместительство); ассистент (10.2021 – по настоящее время, основное место работы), а также в период с 01.10.2017 по 30.09.2021 обучался в очной аспирантуре ФГБОУ ВО «Омский государственный технический университет» по направлению 04.06.01 – Химические науки (Органическая химия).

В 2015 г. соискатель Шувалов В. Ю. окончил бакалавриат (направление 04.03.01 Химия), а в 2017 г. магистратуру (направление 04.04.01 Химия) ФГБОУ ВО ОмГУ им. Ф. М. Достоевского.

Диплом об окончании аспирантуры по направлению 04.06.01 – Химические науки (Органическая химия) с приложением к нему выдан в 2021 г. Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Омский государственный технический университет».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов и справка об обучении выданы в 2022 г. Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Омский государственный технический университет».

Научный руководитель – д.х.н., профессор, Фисюк Александр Семёнович, заведующий Научно-исследовательской лабораторией «Новые органические материалы», профессор кафедры «Химия и химическая технология» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный технический университет»

Выписка из протокола № 6
заседания кафедры «Химия и химическая технология»
ФГАОУ ВО «Омского государственного технического университета»
от 27 апреля 2022 г.

ПРИСУТСТВОВАЛИ: сотрудники кафедры «Химия и химическая технология» ФГАОУ ВО «Омский государственный технический университет»: зав. кафедрой Мышлявцев А. В., д.х.н., профессор; Черкашина Н. В., ассистент (секретарь); Ануфриенко А. Л., старший преподаватель; Акименко С. С., к.х.н., доцент; Бакулина В. Д., ассистент; Воронкова Н. А., д.с.-х.н., профессор; Слептерев А. А., старший преподаватель; Тюменцева Е. Ю., к.п.н., доцент; Федяева О. А., к.х.н., доцент; Ульянкина А. И. ассистент; Горбунов В. А., к.х.н., доцент; Земцов А. Е., к.х.н., доцент; Казакова О. А., старший преподаватель; Каюмова Т. Р., ассистент; Миронова Е. В., к.х.н., доцент; Мирошниченко А. А., к.х.н., доцент; Реутова О. А., старший преподаватель; Шацаускас А. Л., к.х.н., доцент; Костюченко А. С., к.х.н.

Приглашены: сотрудники кафедры «Органической химия» ФГБОУ ВО «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского»: Фисюк А. С. д.х.н., профессор., зав. кафедрой; Сагитуллина Г. П. к.х.н., доцент; Воронцова М. А. к.х.н., доцент; Куратова А. К. к.х.н., доцент.

Слушали: доклад Шувалова Владислава Юрьевича по диссертационной работе.

Вопросы:

д.с.-х.н., профессор, Воронкова Н. А.:

1. Какие положения выносятся на защиту?
2. Отметьте практическое применение полученных соединений?
3. Сколько получено новых производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов?

к.х.н., Шацаускас А. Л.:

На основании чего сделан вывод о возможности применения данных соединений для иммуноферментного анализа? В роли чего они выступают? Что может выступить в качестве субстрата, фермента и реагента?

На все вопросы соискатель дал исчерпывающие ответы.

С положительной оценкой диссертационной работы выступили: к.х.н., доцент, доцент кафедры органической химии ОмГУ им. Ф. М. Достоевского Сагитуллина Г.П. (*рецензент*); к.х.н., доцент кафедры органической химии ОмГУ им. Ф. М. Достоевского Воронцова М.А. (*рецензент*); к.х.н., доцент, доцент кафедры органической химии ОмГУ им. Ф. М. Достоевского Куратова А.К. (*рецензент*); д.х.н., профессор, профессор кафедры «Химия и химическая технология» ОмГТУ Фисюк А. С. (*научный руководитель*).

По результатам рассмотрения диссертации «Азлактоны в синтезе 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов и их производных» принято следующее заключение:

Актуальность диссертационного исследования.

Известно, что производные 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов обладают широким спектром практически полезных свойств. Они нашли применение в медицине в качестве ингибиторов ферментов, антиоксидантов и кардиотонических средств (препарат Амринон). Люминесцентные свойства этих соединений используются для создания на их основе люминесцентных красителей для иммуноферментного анализа и гистологического окрашивания тканей. В структуре 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов имеется соответствующий набор функциональных групп, что позволяет использовать их в качестве субстратов для синтеза пептидомиметиков и бензо[с][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов.

Большинство известных методов синтеза моноциклических и аннелированных 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов основано на функционализации аминогруппы и замыкании *N*-(3-оксоалкил)амидов по реакции Кэмпса. Наиболее удобным методом синтеза 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов является реакция енаминов с азлактонами, синтетический потенциал которой не исчерпан.

Широта практического применения 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов 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 научных положений и достоверность полученных результатов обеспечена применением современных методов исследования: спектроскопии ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , двумерных экспериментов ЯМР (^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC), элементного анализа и рентгеноструктурного анализа (РСА), а также хорошей воспроизводимостью экспериментальных данных. Изучение антиоксидантных и фотофизических свойств полученных соединений проведено на оборудовании лаборатории «Новые органические материалы» ФГАОУ ВО «ОмГТУ». Исследование противовирусной активности *in vitro* в отношении вируса осповакцины (*Vaccinia virus*) – штамм «Копенгаген» и вируса гриппа АН1N1 проведено в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» в соответствии с общепринятыми методами.

Научная новизна и теоретическая значимость.

Взаимодействием амидов 3-амино-4-арил-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-онов с оксихлоридом фосфора впервые получены 7-арилоксазоло[5,4-*b*]пиридины или их соли, гидролиз которых приводит к 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онам или их амидам.

Систематически изучено взаимодействие 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов и 1-алкил-3,4-дигидроферроцено[*c*]пиридинов с различными азлактонами. Показано влияние строения этих соединений на выход и состав продуктов реакций, установлены их закономерности и ограничения. Выделены и охарактеризованы интермедиаты этих превращений. Разработаны способы получения 6,7-дигидроферроцено[*a*]хинолизин-4-онов и 6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-онов.

Впервые 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-дигидроферроцено[*c*]пиридинами. На основе этих соединений разработаны одностадийные методы получения ранее неизвестных 2-(3-бензамидо-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)бензойных кислот, 2-(3-бензамидо-6,6-диметил-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-ферроцено[*a*]хинолизин-2-ил)бензойных кислот и 3-бензамидо-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолинов. Разработан способ получения ранее неизвестных 9,10-дигидро-6*H*-бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-5,7-дионов внутримолекулярной циклизацией 2-(3-бензамидо-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]-изохинолин-2-ил)бензойных кислот.

Впервые продемонстрирована возможность получения бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов, содержащих функциональные группы и конденсированных с пирразольным циклом, путем перегруппировки

соответствующих производных 7-арилоксазоло[5,4-*b*]пиридина в присутствии хлорида алюминия.

Изучены фотофизические свойства, выявлены основные закономерности влияния на них строения синтезированных соединений.

Практическая значимость работы. Разработаны простые подходы к синтезу амидов 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов, конденсированных с изохинолиновой или ферроценопиридиновой гетероциклической системой, 2-(3-бензамидо-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)бензойных кислот и полученных на их основе 9,10-дигидро-6*H*-бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-5,7-дионов. Найдены вещества, обладающие антиоксидантной активностью сопоставимой с аскорбиновой кислотой, а также проявляющие противовирусную активность. В числе синтезированных соединений выявлены новые эффективные люминофоры.

Ценность научных работ заключается в разработке простых методов синтеза производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов на основе реакций азлактонов с различными 1,3-С,N-бинуклеофилами. Систематически изучено взаимодействие 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов и 1-алкил-3,4-дигидроферроцено[*c*]пиридинов с 4-арилиден-2-арил(метил)оксазол-5(4*H*)-онами и 2-арил-4-(1-этокси(гидрокси)метилен)-1,3-оксазол-5(4*H*)-онов. Установлены основные закономерности и ограничения этих реакций, а также показано влияние строения исходных соединений на выход и состав продуктов реакций. Выделены и охарактеризованы интермедиаты этих превращений.

Материалы диссертации полно представлены в работах, опубликованных соискателем. По результатам диссертационной работы опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, входящих в реферативные базы данных *Web of Science* и *Scopus*, а также 10 тезисов докладов в материалах всероссийских и международных конференций. Ценность научных

работ соискателя подтверждается успешным выполнением работ по двум грантам: Российского Фонда Фундаментальных Исследований: грант «Новые подходы к синтезу производных бета-карболина» (№ 19-33-90229) и Российского Научного Фонда: грант «Конденсированные производные 1,7-нафтиридина» (№19-13-00273).

Полученные соискателем результаты имеют большое значение как в рамках органического синтеза, так и для разработки потенциально биологически активных соединений на основе производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов.

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК:

1. **Shuvalov, V. Yu.** Novel Approach to the Synthesis of 3-amino-4-arylpyridin-2(1*H*)-one Derivatives / V. Yu. Shuvalov, S. A. Chernenko, A. L. Shatsauskas, A. L. Samsonenko, M. V. Dmitriev, A. S. Fisyuk // Chem. Heterocycl. Comp. – 2021. – Vol. 57. – P. 764–771.

2. **Shuvalov, V. Yu.** Synthesis of 3-Aminopyrido[2,1-*a*]isoquinolin-4-one Derivatives *via* Condensation of Azlactones with 1-Alkyl-3,4-dihydroisoquinolines / V. Yu. Shuvalov, A. L. Samsonenko, Yu. S. Rozhkova, V. V. Morozov, Yu. V. Shklyayev, A. S. Fisyuk // ChemistrySelect. – 2021. – Vol. 6. – P. 11265–11269.

3. **Shuvalov, V. Yu.** Synthesis of 3-Amino-6,7-Dihydroferroceno[*a*]Quinolizin-4-One Derivatives *via* the Reaction of 3,4-Dihydroferroceno[*c*]Pyridines with Azlactones // V. Yu. Shuvalov, Yu. S. Rozhkova, I. V. Plekhanova, A. S. Kostyuchenko, Yu. V. Shklyayev, A. S. Fisyuk // Chem. Heterocycl. Comp. – 2022. – Vol. 58. – P. 7–14.

Тезисы докладов.

4. **Шувалов, В. Ю.** Синтез пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-онов взаимодействием 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолинов с азлактонами / В.

Ю. Шувалов, А. С. Шилов, А. С. Фисюк // V Всероссийская научная конференция Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней: Сборник тезисов. – Красновидово. – 2020. – С. 167.

5. Шувалов, В. Ю. Синтез хинолизидинонов взаимодействием 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолинов с азлактонами / В. Ю. Шувалов, Т. А. Цыбукова, А. С. Фисюк // Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства: материалы 10-й международной научн.-техн. конф. – Омск: ОмГТУ. – 2020. – С. 49.

6. Фисюк, А. С. 4-Арил-3-аминопиридин-2(1*H*)-оны / А. С. Фисюк, А. Л. Шацаускас, А. С. Костюченко, В. Ю. Шувалов // Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии: Материалы очных докладов Междунар. науч. конф. – Екатеринбург: Издательство АМБ. – 2020. – С. 58-59.

7. Шувалов, В. Ю. / Синтез 2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-онов // В. Ю. Шувалов, А. С. Фисюк // Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии: Материалы очных докладов Междунар. науч. конф. – Екатеринбург: Издательство АМБ. – 2020. – С. 463-464.

8. Шувалов, В. Ю. / Синтез пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-онов взаимодействием 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолинов с азлактонами // В. Ю. Шувалов, А. С. Шилов, А. С. Фисюк // Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии: Материалы очных докладов Междунар. науч. конф. – Екатеринбург: Издательство АМБ. – 2020. – С. 464-465.

9. Шувалов, В. Ю. Синтез и оптические свойства оксазоло[5,4-*b*]пиридинов и пиридин-2(1*H*)-онов / В. Ю. Шувалов, С. А. Черненко, А. С. Фисюк // Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства: материалы 11-й международной научн.-техн. конф. – Омск: ОмГТУ. – 2021. – С. 218–219.

10. Шувалов, В. Ю. Взаимодействие *rac*-3,4-дигидроферроцено[*c*]пиридинов с азлактонами / В. Ю. Шувалов, А. С. Фисюк,

Ю. С. Рожкова // Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства: материалы 11-й международной научн.-техн. конф. – Омск: ОмГТУ. – 2021. – С. 219–220.

11. Фисюк, А. С. Новая перегруппировка 4-арилбенз[*d*]оксазолов и их аналогов / А. С. Фисюк, А. Л. Шацаускас, А. С. Костюченко, **В. Ю. Шувалов** // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021»: Сборник тезисов. – Сочи. – 2021. – С. 69.

12. **Шувалов, В. Ю.** Синтез 9,10-дигидро-5*H*-бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-5,7(6*H*)-дионов / **В. Ю. Шувалов**, С. А. Черненко, А. С. Фисюк // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021»: Сборник тезисов. – Сочи. – 2021. – С. 323.

13. **Шувалов, В. Ю.** Синтез производных пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-онов / **В. Ю. Шувалов**, А. С. Фисюк // Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства: материалы 12-й международной научн.-техн. конф. – Омск: ОмГТУ. – 2022. – С. 216–217.

Согласно паспорту специальности 1.4.3. – Органическая химия, представленная работа **соответствует** пунктам:

- п. 1 – Выделение и очистка новых соединений;
- п. 2 – Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования;
- п. 3 – Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул;
- п. 7 – Выявление закономерностей типа «структура–свойство».

Диссертационная работа **соответствует** требованиям, установленным п. 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 «Азлактоны в синтезе 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов и их производных» Шувалова Владислава Юрьевича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

В голосовании приняли участие 19 человек. Результаты голосования: «за» 19 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет.

Председатель заседания,

Мышлявцев Александр Владимирович

д.х.н., профессор, заведующий кафедрой

«Химия и химическая технология»

ФГАОУ ВО «ОмГТУ»

Секретарь заседания,

Черкашина Наталья Викторовна



(подпись)



(подпись)