ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Шацаускаса Антона Леонидовича

«3-Амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-оны и бензо[c][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны. Синтез и свойства», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Диссертационная работа А.Л. Шацаускаса посвящена разработке новых методов получения производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она, изучению их свойств и поиск в ряду этих соединений практически полезных веществ. **Актуальность работы** обусловлена, в значительной мере, потребностями медицины, поскольку данные соединения обладают разнообразной биологической активностью. В ряду 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов известны вещества, обладающие противоопухолевым, противобактериальным и противодиабетическим действием, препараты активные по отношению к ВИЧ-1, протеазы малярийного плазмодия, соединения, перспективные для лечения болезни Альцгеймера и др.

Текст диссертации изложен на 159 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, списка литературы (245 наименований) и приложений. **Во введении** обоснован выбор темы исследования, сформулированы цели и задачи работы, её теоретическая и практическая значимость, а также основные положения, выносимые на защиту. **В первой главе** диссертации, приведен обзор литературы, посвященный различным методам синтеза 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов и их производных. Обобщены литературные данные по их химическим, фотофизическим свойствам и биологической активности. **Во второй главе**, содержащей 9 пунктов, обсуждаются результаты собственных исследований. В **пункте 2.1** и **2.2** диссертантом приведены подходы к синтезу 3-амино-4-арилпиридин-2-(1*H*)-онов, основанные на внутримолекулярной циклизации *N*-(3-оксоалкенил)ацетамидов и на основе 4-арил-3-цианопиридин-2(1*H*)-онов, соответственно. В **пункте 2.3** для синтеза 3-алкиламино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов

диссертантом применён подход, включающий в себя алкилирование [1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1*H*)-онов с последующим расщеплением оксазольного цикла. В **пункте 2.4** предложен способ синтеза мочевин, основанный на взаимодействии [1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1*H*)-она с аминами, а также синтезирован ряд амидов, и оснований Шиффа для последующего изучения реакций Пикте-Шпенглера и Бишлера-Напиральского. В **пункте 2.5** подробно описан синтез ранее не известных бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-ононов с использованием реакция Пикте-Шпенглера. Изучена реакция Бишлера-Напиральского с получением оксазоло[5,4-*b*]пиридина, вместо ожидаемого бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-она. В этом же пункте описана ранее не известная перегруппировка арилзамещенных оксазоло[5,4-*b*]пиридинов в бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны. В **пункте 2.6** изучены химические свойства бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов. Подробно описаны реакции алкилирования, галогенирования, восстановления и окисления. Для хлорпроизводного бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-она изучены реакции нуклеофильного замещения и восстановления. В **пунктах 2.7-2.9** диссертантом выявлен ряд закономерностей влияния структуры полученных 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов и бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов на их оптические свойства, изучены их антиоксидантные свойства и поведение в модельной биохимической системе. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества с антиоксидантной активностью, превышающей активность аскорбиновой кислоты, а также соединения, которые можно использовать для определения пероксида водорода в биохимических системах и разработки иммуноферментных диагностикумов на основе антител, конъюгированных с пероксидазой. Выявлены новые люминофоры с высоким квантовым выходом люминесценции. Показано, что 2-метил-6-фенил-5,6-дигидробензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-он представляет интерес в качестве люминесцентного красителя для визуализации клеток. Стоит отметить, что в конце каждого пункта **главы 2** диссертантом приведены характерные сигналы спектров ЯМР ^{1}H, ^{13}C и ИК, доказывающие достоверность определения структуры полученных соединений.

В **третьей главе** диссертации изложена экспериментальная часть с подробным описанием методов синтеза и характеристик соединений.

Таким образом, в результате хорошо спланированного эксперимента диссертантом **достигнута основная цель работы**.

Достоверность результатов не вызывает сомнений, поскольку обеспечивается высоким уровнем техники эксперимента. Результаты диссертации были доложены и обсуждены на международных и всероссийских конференциях, отражены в 15 публикациях, из которых 4 статьи в журналах из списка ВАК. Автореферат и опубликованные работы отражают основное содержание диссертации.

При прочтении работы возник ряд вопросов и замечаний:

1. В работе имеется ряд опечаток, например в главе 2 содержится два пункта 2.8. В тексте некоторые ссылки на схемы не соответствуют самим схемам.

2. На стр. 44 диссертации приведен синтез пиридиниевых солей **4a-e** с выходами 33-90% (таблица 2.1). С чем связан такой разброс выходов продуктов?

3. На схеме 2.34 (стр. 70 диссертации) приведен синтез бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4-амина **99** из 4-хлорбензо[*c*][1,7]нафтиридина **89**. Возможно ли реализовать данную схему без выделения промежуточного пентадиеналя **98**?

4. В работе показано, что 2-метил-6-фенил-5,6-дигидробензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-он **59** представляет интерес в качестве люминесцентного красителя для визуализации клеток. Как долго данный краситель может оставаться внутри клетки и не является ли он токсичным?

Приведенные замечания не снижают общей высокой оценки данной работы, которая отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Таким образом, рецензируемая диссертация относится к разряду работ, в которых в полной мере присутствует четкая постановка цели, глубокая теоретическая проработка объекта исследования и хорошо выполненный

эксперимент. Диссертация Шацаускаса Антона Леонидовича является законченной научно-исследовательской работой. Полученные результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы. Уровень и объем выполненных исследований, научная и практическая значимость полученных результатов полностью соответствуют требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Шацаускас Антон Леонидович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Научный сотрудник
лаборатории асимметрического синтеза
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Институт органического
синтеза им. И.Я. Постовского
Уральского отделения
Российской академии наук (ИОС УрО РАН)
кандидат химических наук Чулаков Евгений Николаевич

24 апреля 2019 г.

620137, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, д. 22/ул. Академическая, д. 20
Тел/факс. +7(343)-362-30-58
e-mail: chulakov@ios.uran.ru

Подпись Е.Н. Чулакова заверяю
Ученый секретарь ИОС УрО РАН, к.т.н. Красникова О.В.