

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

*Ткаченко Ірини Григорівни*

### «НОВІ ДИГІДРОПОХІДНІ АЗОЛОПІРИМІДИНІВ НА ОСНОВІ АЛІФАТИЧНИХ КАРБОНІЛЬНИХ СПОЛУК»,

яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

**Актуальність теми.** Дисертаційна робота Ткаченко Ірини Григорівни «Нові дигідропохідні азолопіримідинів на основі аліфатичних карбонільних сполук» присвячена актуальній проблемі сучасної органічної хімії – розробці синтетичних підходів до отримання нових похідних азолопіримідинів з вузловим атомом азоту. Представники цього класу гетероциклічних сполук виявляють широкий спектр фармакологічних властивостей (протипухлинна, протимікробна, противірусна, антиоксидантна активність), що обумовлює їх перспективність в якості лікоподібних молекул. Синтез таких сполук саме з аліфатичними замісниками дозволяє отримати похідні, які в більшій мірі відповідають сучасним принципам конструювання біологічно активних речовин, зокрема правилам Ліпінського.

Одним із ефективних інструментів, який використовується для даних цілей є багатокомпонентні реакції. Цей підхід забезпечує варіативність замісників в цільових сполуках та, відповідно, реакційних центрів для подальшої хімічної модифікації. У поєднанні із застосуванням принципів «зеленої хімії» даний підхід для синтезу нових частково гідрованих азолопіримідинів, які не містять арильних замісників, є актуальним завданням сучасної органічної хімії.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами**

Дисертаційна робота Ткаченко Ірини Григорівни є складовою частиною науково-дослідних робіт відділу органічної та біоорганічної хімії ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України і виконувалась у межах НДР: «Дослідження нових методів синтезу азотовмісних гетероциклів на основі багатокомпонентних та лінійних реакцій» (№ д/р 0110U000487) та «Розробка новітніх методів синтезу та очищення гетероциклічних речовин з використанням неklasичних методів активації» (№ д/р 0113U001412)



### Загальні відомості про структуру дисертації та аналіз її змісту

Дисертаційна робота побудована традиційно, викладена на 144 сторінках і складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел (115 найменування); містить 51 схему, 11 рисунків і 6 таблиць. Обсяг основного тексту дисертації складає 108 сторінок.

Дисертаційна робота починається з *анотації*, яка оформлена згідно з вимогами наказу №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

У *вступі* розкрито актуальність, сформульовано мету і завдання дослідження, відображено наукову новизну, показано практичну цінність одержаних результатів.

*Перший розділ* присвячений узагальненню, систематизації та детальному аналізу літературних даних по методах синтезу, хімічних властивостях дигідро- та тетрагідропохідних азолопіримідинів з вузловим атомом азоту.

Огляд написано вдало та критично, аргументовано поставлені задачі майбутнього дослідження.

У *другому розділі* наводяться результати досліджень по синтезу нових аліфатичних заміщених частково гідрогенізованих азолопіримідинів з вузловим атомом азоту. Для досягнення поставленої мети дисертантом використано багатокомпонентні реакції 3-аміно-1,2,4-триазолу та його похідних, 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду, 5-аміно-2*H*-тетразолу, 3-аміно-5-метилпіразолу з аліфатичними альдегідами та аліфатичними метиленактивними сполуками. Зокрема, досліджено цю взаємодію в умовах мікрохвильового опромінення в водному розчині. Слід зазначити, що в даних умовах взаємодія не потребує каталізатору та перебігає селективно з утворенням 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів, 4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідинів, 4,7-дигідро-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідинів, тощо.

Враховуючи той факт, що в досліджуваній взаємодії можна було очікувати утворення декількох ізомерів, автор широко застосовує та ретельно аналізує дані спектроскопії (серед іншого із використанням даних NOE і NOESY).

Взаємодією аміноазолів з оцтовим альдегідом та трифлуороацетооцтовим естером отримана суміш діастереомерів відповідних 5-гідроксизаміщених 4,5,6,7-тетрагідрозоло[1,5-*a*]піримідинів. При взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу та і 5-аміно-1,2,3-триазолу-4-карбоксаміду з циклогексаном та малонодинітрилом виділені спіропохідні відповідних дигідрозоло[1,5-*a*]піримідинів.



Встановлено, що при використанні 3-аміно-5-метилпіразолу утворюються не очікувані дигідропохідні, а *bis*-(2,5,7-триметилпіразоло[1,5-*a*]піримідин-6-їл)-заміщені, для пояснення такого результату автор наводить та аналізує ймовірний механізм перебігу даної взаємодії.

Дисертантом проведено подальшу хімічну модифікацію одержаних азолопіримідинів, зокрема досліджено їх бромовання з наступною взаємодією отриманих бромопохідних з N-нуклеофілами.

Проведено дослідження анимікробної та протигрибкової активності синтезованих речовин, виявлено деякі закономірності «будова-дія». Для ряду сполук встановлена наявність вираженої антирадикальної активності.

У *третьому розділі* наведено методики синтезу, умови спектрометричних вимірювань, визначення фізико-хімічних характеристик, результати рентгеноструктурних досліджень.

Автореферат дисертації як за структурою, так і за змістом повністю відповідає основним положенням дисертації.

### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Аналіз матеріалів дисертації в цілому показує, що всі розділи досліджень виконані на високому науковому рівні. Достовірність результатів синтетичних досліджень не викликає сумнівів, оскільки всі експерименти виконані з використанням сучасних загальноприйнятих методів і рекомендацій. Для встановлення структури вперше синтезованих сполук дисертантом використано сучасний пакет фізико-хімічних методів аналізу, що включає одно- і двовимірну спектроскопію ЯМР, елементний аналіз, ІЧ-спектроскопію, мас-спектрометрію та рентгеноструктурний аналіз, що переконливо підтверджує їх будову, чистоту та індивідуальність.

Усі наукові положення і висновки, сформульовані у дисертації, базуються на експериментальних дослідженнях і логічно витікають з отриманих результатів. Загальні висновки до дисертації викладені чітко, коректно, стисло і науково обґрунтовано.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Новизна основних результатів, що представлені у дисертаційній роботі, не викликає сумнівів. Серед важливих елементів новизни слід відзначити наступні:

- у загальному, автор запропонував ефективний багатокомпонентний підхід до синтезу частково гідрованих азолопіримідинів з вузловим атомом азоту з лише аліфатичними



замісниками у водному середовищі;

- встановлено, що трикомпонентна взаємодія 3-аміно-1,2,4-триазолу та його похідних з аліфатичними альдегідами та 1,3-дикарбонільними сполуками у воді в умовах мікрохвильової, або термічної активації за відсутності каталізаторів приводить до селективного утворення 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів з високими виходами;
- досліджено напрямок реакції за участі 3-аміно-1,2,4-триазолу, малондинітрилу та циклогексанону, яка веде до утворення 7-аміно-4*H*-спіро(1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-1'-циклогексан)-6-карбонітрилу та конденсації 5-аміно-1,2,3-триазолу-4-карбоксаміду, яка приводить до утворення спіропохідної 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідину;
- встановлено, що взаємодія 3-аміно-5-метилпіразолу з аліфатичними альдегідами та ацетилацетоном у воді приводить до формування *bis*-(2,5,7-триметилпіразоло[1,5-*a*]піримідин-6-їїл)-заміщених сполук;
- проведено дослідження шляхів подальшої хімічної модифікації одержаних азолопіримідинів.

### **Теоретичне та практичне значення результатів дослідження**

Дисертаційна робота має теоретичне та практичне значення в галузі синтетичної органічної хімії та надає матеріал для подальших досліджень в області фармацевтичної та медичної хімії. Дисертантом вирішене таке практичне завдання, як розробка простого препаративного та екологічно безпечного методу синтезу частково гідрованих азолопіримідинів з вузловим атомом азоту з лише аліфатичними замісниками, які мають великий потенціал для подальшої модифікації/функціоналізації, деякі аспекти якої розкрито у представленій роботі. Одержані у процесі виконання роботи дані можуть бути використані для цілеспрямованого синтезу нових практично цінних сполук та пошуку на їх основі кандидатів у лікарські засоби з антимікробною, протигрибковою та антиоксидантною активністю.

### **Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях**

Основні результати дослідження викладено у 11 публікаціях, з яких 5 статей у міжнародних періодичних наукових виданнях, що входять до наукометричних баз даних Scopus та Web of Science, що свідчить про безперечно високий рівень наукових досліджень, 1 патент України на корисну



модель та 5 тез доповідей на міжнародних та всеукраїнських конференціях. Вважаю, що опубліковані результати достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи.

### Зауваження та загальна оцінка роботи

Загальна оцінка роботи – *позитивна*. Поставлені автором мета та завдання дисертаційного дослідження виконані на достатньому рівні. Проте хотілося б задати ряд дискусійних питань та вказати на недоліки дисертаційної роботи:

1. При обговоренні взаємодії 3-аміно-5-метилпіразолу з аліфатичними альдегідами та ацетилацетоном (схема 2.11, с. 77) вказано, що єдиними виділеними продуктами були *bis*-похідні 2,5,7-триметилпіразоло[1,5-*a*]піримідину та зазначено, що найкращі виходи останніх були одержані в умовах ультразвукової активації. Чим зумовлений такий результат?
2. Чому при пошуку можливих шляхів хімічної модифікації отриманих частково гідрованих азолопіримідинів було обрано саме бромовання, зважаючи на наявність у вихідних сполуках естерної та амідної груп?
3. Чи пробували Ви варіювати умови бромовання вихідних сполук? Чи спостерігалася при цьому зміна направленості бромовання?
4. В дисертаційній роботі описано формування сполуки **16** (схеми 2.10 та 2.11, с. 73-74) та пояснено спрямованість її формування перегрупуванням Дірота. Однак, отримані результати фактично мають поодинокий характер, а тому не є достатніми для того, щоб однозначно стверджувати саме про таку причину. Можливо, для вирішення цього питання потрібно було розглянути більше вихідних реагентів з азольним фрагментом, у різній мірі схильних до перегрупування Дірота.
5. На малюнках 2.4 (с. 60) та 2.7 (с. 74), де наведено будову молекул за даними РСА, нумерація атомів не відповідає нумерації за номенклатурою ІЮПАК.
6. Дві схеми в тексті дисертації мають однаковий номер – 2.11 (на с. 74 і с. 77), потім нумерація продовжується схемою 2.12. Попри це, в тексті усі посилання на схеми сприймаються однозначно і є вірними.
7. Також в роботі зустрічаються деякі друкарські та стилістичні недоліки. (*призводять* замість *приводять* – с. 33, *в якості* замість *як* – с. 34, *яке супроводжується* замість *які супроводжуються* – с. 37, *реалізації* – с. 39, *для однозначне* замість *однозначне* – с. 45, *роззділ* – с. 47, тощо), є невелика кількість пунктуаційних помилок.

Але наведені зауваження не впливають на результати та науковий рівень роботи.

**Висновок про відповідність дисертації вимогам положення**

На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота Ткаченко Ірини Григорівни «Нові дигідропохідні азолопіримідинів на основі аліфатичних карбонільних сполук» є завершеним науковим дослідженням, яке за актуальністю, новизною, обсягом та повнотою досліджень, достовірністю результатів та висновків, теоретичним та практичним значенням, публікаціям у фахових виданнях, за рівнем виконання відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567 (зі змінами), а її автор Ткаченко І. Г. заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата хімічних наук зі спеціальності 02.00.03 – органічна хімія.

**Офіційний опонент:**

Завідувач кафедри органічної хімії  
Національного фармацевтичного  
університету, д. х. н., проф.

Л.А. Шемчук

“Підпис Л.А. Шемчука підтверджую”

Провідний фахівець з питань кадрової  
роботи НФаУ



В. І. Дверницька