

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу
ЗЕМЛЯНОЇ НАТАЛІ ІГОРІВНИ

на тему: «Конденсовані гетероцикли – продукти взаємодії аліфатичних енонів з 3-аміно-1,2,4-триазолом та 5-амінопіразолом», подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Дисертаційну роботу Земляної Наталі Ігорівни присвячено розробці методів синтезу нових похідних триазоло[1,5-*a*]піримідинів, піразоло[3,4-*b*]піридинів, піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів, піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів, піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінонів. Привабливість піразоло- та триазолоазинових систем для органічної та медичної хімії обумовлена їх близькістю до природніх речовин, що мають високу біологічну активність, зокрема до нуклеїнових основ та їх метаболітів. Найпоширенішим методом побудови азолоазинів є регіоселективні циклоконденсації аміноазолів з 1,3-біелектрофілами, серед яких першість належить різноманітним 2,3-ненасиченим карбонільним сполукам. Проте направленість формування азинового циклу за участі у цих процесах аліфатичних енонів та їх синтетичних еквівалентів потребує додаткових досліджень з огляду на несиметричність компонентів реакції. З'ясування будови, ізомерного складу та хімічних властивостей продуктів таких перетворень має теоретичне і практичне значення, що і визначає актуальність проведеного дослідження.

Дисертаційна робота Н.І. Земляної є складовою частиною планових науково-дослідних робіт відділу органічної та біоорганічної хімії ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України» у рамках наступної наукової теми: «Синтез нових представників гетероциклічних сполук на основі оптично активних природніх речовин та їх аналогів» (№ держреєстрації 0113U001413).

Робота складається із вступу, чотирьох розділів, у яких викладено результати власного дослідження, загальних висновків, списку використаних джерел, що містить 202 найменування, та додатку. Здобувачка провела ретельний аналіз даних літератури щодо відомих на момент виконання дослідження методів синтезу азолоазинів на основі реакцій 3-аміно-1,2,4-триазолу та 3(5)-амінопіразолу з 2,3-ненасиченими карбонільними сполуками, та їх хімічних властивостей. Наведені відомості дають достатньо повне уявлення про сучасний стан наукових проблем у обраному напрямку дослідження і обґрунтовують його актуальність.

При вирішенні поставлених завдань дисертанткою одержано нові наукові результати, які за своєю сутністю і змістом повністю відповідають спеціальності 02.00.03 – органічна хімія:

- розроблено способи синтезу раніше не описаних триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олів, піразоло- [4,3-*e*]-, [3,4-*b*]піридинів та [3,4-*b*]хінолінонів, спіроіндолінони,

які ґрунтуються на регіоселективних багатокomпонентних реакціях, в тому числі із залученням органокаталізу;

- досліджено хімічні властивості частково гiдрогенізованих триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олів, піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів у реакціях з різноманітними нуклеофільними та електрофільними реагентами;

- показано, що 7-амінозаміщені похідні тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олів можливо одержати як шляхом взаємодії з первинними і вторинними амінами, так і у трикомпонентній конденсації 3-аміно-1,2,4-триазолу з цинамальдегідом і надлишком відповідного аміну. Продукти існують у вигляді двох діастереомерів. Експериментально доведено, що співвідношення ізомерів визначається їх розчинністю, а не умовами їх утворення;

- показано, що у конденсації 3-алкіл-5-амінопіразолів з ароматичними, гетероциклічними альдегідами та циклоалканами можливе утворення піразоло[3,4-*b*]піридинових систем як з лінійним розташуванням циклів за участі 1,3-дикетонів, так і ангулярним у випадку використання циклопентанону, що пояснюється різною направленістю формування піридинового кільця.

- з'ясовано, що у реакціях ізатинів, 5-амінопіразолів і 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону каскадні перетворення за Кньовенагелем та Міхаелем ведуть до спіросполук, і, водночас, спостерігається конкуруючий процес нуклеофільного приєднання амінопіразолу до ізатину з утворенням 3-(5-амінопіразол-4-іл)-3-гідрокси-2-оксіндолінів.

Особливістю роботи є комплексні спектральні та рентгеноструктурні експерименти з встановлення будови отриманих сполук у взаємодії аміноазолів з фенілпропеналем та 4-метилпент-3-еноном. Перебіг цих реакцій викликає інтерес одночасним утворенням як позиційних, так і діастереоізомерів. Так само ретельно досліджено продукт нетривіального перегрупування у морфоліні 1-феніл-2-(7-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-іл)етан-1-он **13**, та кватернізований дигідропіразоло[3,4-*b*]хінолін-5-он **55**.

Одержані Н.І. Земляною результати мають практичне значення. У роботі описано 95 нових сполук, запропоновано способи хімічної модифікації, що дозволяють функціоналізувати азолопіридини та піримідини під певні потреби органічної та медичної хімії.

За даними попереднього скринінгу *in silico* 20 тисяч структур з різних рядів азолоазинів методом молекулярного докінгу на 3D моделях 11β-гідроксистероїддегідрогенази 1 (11β-HSD1) людини та експериментальних тварин була відібрана перспективна група дигідропіразоло[3,4-*b*]хінолінонів з найбільшою спорідненістю до вказаної мішені. За результатами первинних фармакологічних тестів гострої токсичності, антиоксидантної та гіпоглікемізуючої активності виявлено 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(4*H*,6*H*,9*H*)-он, для якого на моделі цукрового діабету 2 типу у щурів доведено наявність антидіабетичних властивостей, співставних з метформіном. Таким чином, підтверджено доцільність подальшого пошуку речовин з таким видом активності серед похідних зазначеного ряду.

Достовірність та обґрунтованість результатів і висновків, представлених у роботі, забезпечено коректним застосуванням сучасних фізико-хімічних методів доведення будови органічних сполук, таких як ЯМР ^1H , ^{13}C із залученням NOE кореляцій, хроматографічних методів і доцільним використанням даних рентгеноструктурних досліджень. Висновки є логічним обґрунтуванням змісту дисертації і відповідають поставленим завданням. Наукова значимість одержаних результатів є незаперечною.

Головні положення дисертації повністю викладені у фахових виданнях, які відповідають спеціальності 02.00.03 – органічна хімія. Це п'ять статей, три з яких у журналах, що входять до наукометричної бази Scopus, та дві у вітчизняних спеціалізованих виданнях. Результати роботи було також презентовано на багатьох наукових конференціях.

Автореферат дисертації є достатньо інформативним, насиченим схемами та ілюстраціями, що відображають суть синтезу і результати рентгеноструктурних досліджень, і повною мірою відповідає змісту роботи.

Зауваження та побажання. Дисертація і автореферат викладені ясно, результати експериментів подані у відповідності до існуючих вимог. Проте після знайомства з роботою виникли наступні зауваження та побажання:

1. У другому розділі роботи автор має на меті з'ясування наявності серед продуктів реакції триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-олу та можливості перетворення азометину на відповідні гідрокситриазоло[1,5-*a*]піримідини, і автор досягає мети, проте (схема 2.1, стор. 52):

- в експериментальній частині відсутня методика перетворення азометину **5** на суміш сполук **3a** та **4**
- на схемі було б доцільніше зазначити шлях переходу від азометину **5** до гідрокситриазоло[1,5-*a*]піримідинів **3a** і **4**

2. В третьому розділі (стор. 104 та 103, схема 3.10) зазначено, що продукт гетероароматизації **48**, а не ацилювання одержано при взаємодії піразоло[3,4-*b*]хінолінону **44d** з ацетатним ангідридом і бензоїлхлоридом, проте в експериментальній частині не наведено методики цих експериментів;

3. Дисертант говорить проте, що у перетвореннях за участю амінів та гідразинів гідрокситриазолопіримідини **3a,b** і **7a** проявляють властивості і спиртів і аміналю та амінокетону відповідно (стор. 76, та стор. 151), але, ймовірно, коректніше було б застосування терміну «аміноальдегід» замість «аміналь»;

4. Бажано було б прокоментувати, чому виходи амінопохідних **16a-l** у трикомпонентних реакціях гірші, ніж при взаємодії 7-гідрокситриазолопіримідину **3a** з амінами **15a-l**.

5. Немає пояснень стосовно направленості алкілювання сполуки **44d** у різних умовах, описаних на схемах 3.8, 3.10 (стор.101-102) з одержанням продуктів **54**, **55**, **58**;

Проте ці недоліки не є суттєвими, оскільки вони не ставлять під сумнів новизну дослідження, основні наукові висновки та положення, винесені Н.І. Земляною на захист.

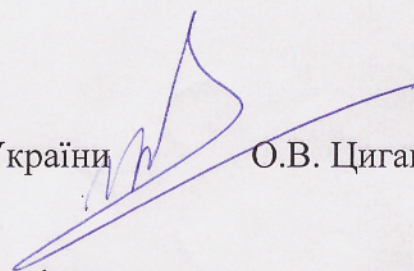
В цілому, слід визнати, що дисертація Земляної Наталі Ігорівни на тему «Конденсовані гетероцикли – продукти взаємодії алифатичних енонів з 3-аміно-1,2,4-триазолом та 5-амінопіразолом», за актуальністю обраного напрямку, рівнем визначених завдань, методами їх вирішення, обсягом експериментального матеріалу, новизною, науковим та практичним значенням одержаних результатів та висновків повністю відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, викладених у «Порядку присудження наукових ступенів» (Постанова Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19 серпня 2015 року та № 1159 від 30 грудня 2015 року та № 567 від 27 липня 2016 року) та регламентуючим документам МОН України.

Опонент

доктор хімічних наук, доцент,
завідувач кафедрою органічної хімії,
біохімії та мікробіології

Національного технічного університету

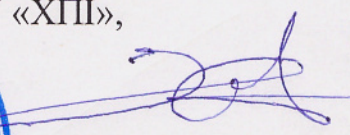
«Харківський політехнічний інститут» МОН України

 О.В. Циганков

Власноручний підпис д.х.н. О. В. Циганкова засвідчую

Вчений секретар Вченої Ради НТУ «ХП»,

Доктор технічних наук, професор

 О. Ю. Заковоротний

