

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Ткаченко Ірини Григорівни на тему: «Нові дигідропохідні азолопіримідинів на основі аліфатичних карбонільних сполук», подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Дисертаційну роботу **Ткаченко Ірини Григорівни** присвячено розробці синтетичних підходів отримання нових частково гідрованих 1,2,4-триазоло-, 1,2,3-триазоло- та тетразоло[1,5-*a*]піримідинів низької молекулярної маси з аліфатичними замісниками на основі багатокомпонентних конденсацій аліфатичних альдегідів, 1,3-дикарбонільних сполук з α -аміноазолами та їх похідними. Особливістю обраного методу є дотримання принципів «зеленої хімії», а саме використання екологічно безпечного розчинника - води. Представники зазначеної групи гетероциклів цікаві розмаїттям біоактивностей, зокрема: протипухлинної, антибактеріальної, антиоксидантної, серед них є блокатори кальцієвих каналів та інгібітори вірусу гепатиту В. На теперішній час більшість методів формування дигідрозазолоазининових систем веде до обтяжених арильними замісниками сполук, що створює певні труднощі у застосуванні їх у якості як білдинг-блоків, так і кандидатів у лікарські засоби через низьку водорозчинність, і, у наслідок, невелику біодоступність. Тож дослідження багатокомпонентних реакцій аліфатичних сполук з аміноазолами у водному середовищі з метою одержання нових конденсованих гетероциклічних систем з низькою молекулярною масою, що відповідають правилу Ліпінського і сучасним вимогам до білдинг-блоків у конструюванні нових лікарських засобів, з'ясування їх властивостей і можливих шляхів хімічної модифікації мають теоретичне і практичне значення, і є актуальним завданням.

Дисертаційна робота І. Г. Ткаченко є складовою частиною планових наукових досліджень 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), про що є відповідні посилання у дисертації та авторефераті.

Робота складається із вступу, трьох розділів, у яких викладено результати власного дослідження, загальних висновків, списку літературних посилань, що містить 115 джерел. Здобувачка провела ретельний аналіз даних літератури щодо відомих на момент виконання дослідження підходів до синтезу дигідро- та тетрагідропохідних азолопіримідинів з вузловим атомом азоту, включно з способами синтезу таких гетероциклів з використанням води як розчинника. Огляд даних літератури відповідає темі роботи. Наведені відомості дають достатньо повне уявлення про сучасний стан наукових проблем у обраному напрямку дослідження і обґрунтовують його актуальність. Дисертацію вдало сплановано і відібрано об'єкти дослідження. Здобувачкою виконано великий об'єм синтетичної роботи не тільки з одержання конденсованих дигідро 1,2,4-триазоло-, 1,2,3-триазоло- та тетразоло[1,5-*a*]піримідинів, 5-гідрокси похідних тетрагідрозазоло[1,5-*a*]піримідинів, спіропохідних 1,2,4-триазоло- та 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідинів, вивчено їх окремі хімічні перетворення, напрацювання стартових сполук - 3-аміно-1,2,4-триазолу та 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду, але й виявлено діапазон застосування і обмеження трикомпонентного синтезу азолозинів у водному середовищі, запропоновано можливий механізм раніше не описаної псевдоп'ятикомпонентної реакції за участі 3-метил-5-амінопіразолу, що веде до формування біспохідних 3-метил-5-амінопіразоло[1,5-*a*]піримідину та досліджено біологічну активність нових сполук. Аргументація, наведена при обговоренні одержаних результатів, переконлива та узгоджується з аналітичними даними:

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

- – вперше розроблено селективні синтетичні методики, що дозволяють з високими виходами синтезувати широке коло дигідро- та тетрагідроазолопіримідинів з вузловим атомом азоту, які містять лише аліфатичні замісники;
- – одержано стабільні 5-гідроксипохідні аліфатичних заміщених 4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло, 4,5,6,7-тетрагідро-1,2,3-триазоло, та 4,5,6,7-тетрагідротетразоло[1,5-*a*]піримідинів;
- – конденсацією 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду, циклогексанону та малонодинітрилу отримано спіропохідні 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідину;
- – знайдено можливість бромовання 5-метил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів зі збереженням дигідроструктури гетероциклу;
- – вивчено реакцію 5-бромометил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів з амінами, яка приводить до раніше синтетично недоступних амінометил-заміщених дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів.
- – описано нову псевдо-п'ятикомпонентну реакцію – взаємодію 3-метил-5-амінопіразолу з ацетилацетоном та аліфатичними альдегідами, що відбувається у мольному співвідношенні 2:2:1 та приводить до утворення біспохідних 3-метил-5-амінопіразоло[1,5-*a*]піримідину.

Одержані І.Г. Ткаченко результати мають практичне і теоретичне значення, яке полягає у розробці препаративних методик синтезу нових аліфатично заміщених ди- та тетрагідро- 1,2,4-триазоло, 1,2,3-триазоло та тетразоло[1,5-*a*]піримідинів шляхом трикомпонентної конденсації аліфатичних альдегідів та метиленактивних сполук з α -аміноазолами у водному середовищі. Такі гетероциклічні системи відповідають правилу Ліпінського для лікоподібних сполук, і можуть бути використані як білдинг-блоки у конструюванні нових лікарських засобів з прогнозованою біологічною активністю. У роботі представлено способи хімічної модифікації дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів. Синтезовано 59 раніше не описаних азолопіримідинів, серед яких за допомогою скринінгу *in vitro* виявлені речовини з антимікробною, протигрибковою, антиоксидантною активністю.

Достовірність та обґрунтованість результатів і висновків, представлених у роботі, забезпечено коректним застосуванням сучасних фізико-хімічних методів доведення будови органічних сполук, таких як одно- і двовимірна спектроскопія ЯМР ^1H , ^{13}C , ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія, хроматографічні методи ТШХ та ВЕРХ, елементний аналіз 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 у міжнародних фахових виданнях, які входять до бази даних SCOPUS та Web of Science, один патент України корисну модель. Результати роботи було також презентовано на п'яти спеціалізованих міжнародних та всеукраїнських наукових зібраннях.

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 питання, зауваження та побажання:

- бажано навести у описі спектральних характеристик вперше синтезованих сполук значення смуги поглинання зв'язку $\text{N}=\text{N}$ дигідропіримідинового кільця;

- у конденсації за участі 3-аміно-2-трифлуоро-1,2,4-триазолу **1c** з мурашиним альдегідом **2a** 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідини **4y,z** одержано тільки за умов термічної активації, що нетипово для описаної взаємодії, у тексті дисертації відсутнє пояснення такого результату;
- взаємодія аміноазолів з аліфатичними альдегідами **2** та β -дикетонами **3** в усіх випадках завершується селективним формуванням 4,7-дигідроазоло[1,5-*a*]піримідинів (схеми 2.1, 2.4, 2.7), а у випадку трифлуороацетоцевого естеру **3g** 5-гідрокси похідних тетрагідроазоло[1,5-*a*]піримідинів (схеми 2.2, 2.6, 2.8). Не спостерігається утворення продуктів альтернативної спрямованості 4,5- та 5,8-дигідроазоло[1,5-*a*]піримідинів та 7-гідроксипохідних для естеру **3g**, що повністю підтверджено фізико-хімічними методами дослідження. Чим можливо обґрунтувати таку безальтернативність замкнення піримідинового кільця?;
- псевдо-п'ятикомпонентна конденсація 3-аміно-5-метилпіразолу **17**, аліфатичних альдегідів **2** та ацетилацетону веде до формування *bis*(2,5,7-триметилпіразоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)-заміщених сполук **18**. За умови проведення цієї взаємодії не одно-кроково, а у дві стадії, чи існує вірогідність одержати піразолопіримідин **18**? (схема 2.12);
- для тетраазоло[1,5-*a*]піримідину **8** не наведені спектральні характеристики;
- по тексту дисертації подекуди зустрічаються описки і т.і., наприклад: «Обґрунтування вибору теми...» (стор. 18, перший абзац); «достаменно доведено утворення» замість «достеменно» (стор 29); «одержувати трикомпонентною взаємодією 3-аміно-1,2,4-риазолу...»(стор. 87 перший абзац), та ін.;
- зустрічаються невідлі вирази та повтори: «Особливу позицію серед ненасичених карбонільних 1,3-біелектрофілів посідають α,β -ненасичені кетони. Особливості їх електронної будови...» (стор.26,другий абзац); «В продовженні розвитку методів отримання...» (стор 46, другий абзац); «опис умов проведення експерименту (відсутність чітких даних про застосування умов ...)» (стор 46, третій абзац).

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

В цілому, слід визнати, що дисертація *Ткаченко Ірини Григорівни* на тему: «*Нові дигідропохідні азолопіримідинів на основі аліфатичних карбонільних сполук*», 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 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 656 від 19.08.2015, а її авторка заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

кандидат хімічних наук
науковий співробітник відділу медичної хімії
Державної установи «Інститут
проблем ендокринної патології
ім. В.Я. Данилевського
НАМН України» (ДУ ІПЕП)

Підпис Н.І. Земляної засвідчую:
Вчений секретар
ДУ ІПЕП, д-р мед. наук



Н.І. Земляна

К.В. Місюра